



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**REFORMULACIÓN Y ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN
PARENTERAL DE USO VETERINARIO QUE CONTIENE UNA ASOCIACIÓN DE
PENICILINAS Y UN AMINOGLICOSIDO**

Autor: Paola Nataly Ordóñez Talavera
paunaty22@hotmail.com

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

Tutor: Dr. Miguel De La Cadena
migueldelacadena@yahoo.com

Quito, Febrero 2013

Ordóñez Talavera Paola Nataly (2013).
Reformulación y estudio de la estabilidad de una
suspensión parenteral de uso veterinario que
contiene una asociación de penicilinas y un
Aminglicósido. Trabajo de investigación para optar
por el grado de Química. Carrera de Química
Farmacéutica. Quito: UCE. 165 p.

DEDICATORIA

Este trabajo investigativo dedico con todo el corazón a Dios, por obsequiarme un haz de luz que es mi familia,

*A Héctor Ramiro Ordóñez Ramos, mi padre, el viejo que siempre creyó en mí, por su infinito amor, por la luz diáfana que, desde el cielo, me regala en momentos de oscuridad.
Por ser mi ángel,*

*A Nancy Carmita Talavera Molina, mi madre, por extenderme sus noches, sus desvelos.
Por ser mi música, por ser mi compañía en los días de soledad, por aquellos sabios consejos en momentos oportunos. Por ser ella.*

Gracias a ellos por ser mi ventana y mirar el mundo de una manera diferente, por sentirse orgullosos de mis logros por más pequeños que estos sean.

Gracias por ser mi ejemplo de lucha...

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Central, lugar de encuentros y desencuentros, sublime hogar,
roído de belleza conceptual.

A mi Facultad de Ciencias Químicas donde deposité secretos escondidos en mi
almohada.

A Dios por alumbrar mi camino.

A mi madre, majestuosa estrella que alumbra mis noches de lluvia

A mi padre, que regresa del silencio y duerme conmigo.

A mis hermanos seres maravilloso que llenan mi vida de alegría.

A mi sobrino, que se robó mi corazón y lo llenó de ternura.

A mi esposo, por llegar a mi vida y enseñarme lo que es el amor.

A mis amigos, confidentes y compañeras en mis días de arcoíris y tormentas.

A mis Docentes por llenarme de ciencia, y ganas de seguir conquistando al mundo.

Al Dr. Miguel de la Cadena, tutor en mi tesis, por ayudarme a conseguir mi triunfo.

A los demás, que no nombro, pero son interminables en mi búsqueda de la felicidad.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

Yo, Paola Nataly Ordóñez Talavera en calidad de autor del trabajo de investigación realizada sobre REFORMULACIÓN Y ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN PARENTERAL DE USO VETERINARIO QUE CONTIENE UNA ASOCIACIÓN DE PENICILINAS Y UN AMINOGLICOSIDO por la presente autorizo a la UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, hacer uso de todos los contenidos que me pertenecen o de parte de los que contienen esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autor me corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a mi favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8, 19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento.

Quito, a



PAOLA ORDÓÑEZ

C.C.1718098567

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

Por la presente, dejo constancia que he leído la Tesis de Grado presentado por la Señorita Paola Nataly Ordóñez Talavera para optar por el título profesional de Química Farmacéutica cuyo tema es REFORMULACIÓN Y ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN PARENTERAL DE USO VETERINARIO QUE CONTIENE UNA ASOCIACIÓN DE PENICILINAS Y UN AMINOGLICOSIDO sometido a evaluación por el Tribunal Calificador.

En la ciudad de Quito, a los 11 días del mes de Mayo del 2012



Dr. Miguel De La Cadena

CI.0400107488



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



INFORME DEL TRIBUNAL CALIFICADOR DE LA TESIS

Quito, 14 de Mayo del 2012

Señor

Dr. Wilson Parra

DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Presente

Señor Decano:

El Tribunal encargado de calificar la Tesis: Reformulación y estudio de la
Estabilidad de una suspensión de uso parenteral que contiene
una asociación de penicilinas y un aminoglicósido
presentada por: Sra. Paola Ordoñez
estudiante de la Carrera de: Química Farmacéutica
luego del estudio y revisión correspondiente, resolvió:

APROBAR ☒ la Tesis con la NOTA de: 19,2 (Diecinueve punto dos)

REPROBAR ☐ la Tesis.

Es cuanto podemos informar.

Atentamente,

Dr. Evelyn J. de la Cruz

FIRMA PROFESOR

Nombre

Cédula Ciudadanía

Dr. TERESA GONZALEZ

1800147876

Dr. Miguel de la Cruz

FIRMA PROFESOR

Nombre

Cédula Ciudadanía

Dr. Miguel de la Cruz

0400107485

Dr. Wilson Parra

FIRMA PROFESOR

Nombre

Cédula Ciudadanía

Dr. Wilson Parra

1102375055

CONTENIDO

	pág.
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ABREVIATURAS	xii
RESUMEN DOCUMENTAL	xiii
SUMMARY	xiv
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO	1
1.3 OBJETIVOS	1
1.3.1 OBJETIVO GENERAL	1
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
1.4 IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN	2
CAPÍTULO II	3
MARCO TEÓRICO	3
2.1 ANTECEDENTES	3
2.2 FUNDAMENTO TEÓRICO	3
2.2.1 REFORMULACIÓN	3
2.2.2 FORMAS FARMACÉUTICAS	4
2.3.2. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS	5
2.3.3. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS	5
2.3.4. FORMAS FARMACÉUTICAS GAS	5
2.3.5. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS	5
2.3.6. SUSPENSIÓN	5
2.3.6.1. CLASIFICACIÓN Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	6
2.3.6.2. SUSENSIONES PARENTERALES	6
2.3.6.2.1. COMPONENTES BÁSICOS	6
2.3.6.2.2. NORMAS DE BPM PARA ELABORAR FORMAS FARMACÉUTICAS DE USO PARENTERAL	6

2.3.7. PROCESOS GENERALES DE FABRICACIÓN DE PARENTERALES	9
2.3.7.1. MÉTODOS DE MANUFACTURA	10
2.3.8. PRINCIPALES PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS ANIMALES	11
2.3.8.1. NEUMONIA EN BOVINOS	11
2.3.8.2. MASTITIS:	13
2.3.9. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	14
2.3.9.1. PENICILINAS	14
2.3.10. Clasificación de las penicilinas	15
2.3.10.1. Penicilinas naturales y biosintéticas	15
2.3.11. Penicilinas semisintéticas.....	15
2.3.11.1. MECANISMO DE ACCIÓN	15
2.3.11.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN VETERINARIA	16
2.3.11.2. Farmacocinética de la Penicilina G	16
2.3.11.3. Farmacocinética de la Penicilina G Procaínica	16
2.3.11.4. Farmacocinética de la Penicilina G Benzatinica	17
2.3.11.5. INDICACIONES Y DOSIS EN VETERINARIA	18
2.3.12. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD.....	19
2.3.12.1. TOXICIDAD AGUDA Y CRONICA	19
2.3.12.2. EFECTOS INDESEADOS	19
2.3.12.3. INTERACCIONES	19
2.3.12.4. TIEMPO DE RETIRO	19
2.3.12.5. PENICILINA G PROCAÍNICA:	19
2.3.12.6. PENICILINA G BENZATINICA.....	20
2.3.13. AMINOGLICOSIDO (Estreptomicina).....	20
2.3.13.1. CLASIFICACIÓN	21
2.3.13.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ESTREPTOMICINA.....	21
2.3.13.3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LA ESTREPTOMICINA.	22
2.3.13.4. INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN EN VETERINARIA	22
2.3.13.5. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD.....	23
2.3.13.6. INTERACCIONES	23

2.3.13.7. TIEMPO DE RETIRO	23
2.3.13.8. DIHIDROESTREPTOMICINA.....	24
2.3.14. ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTO.....	24
2.3.15. FACTORES QUE ALTERAN LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO	25
2.3.16. TIPOS DE INESTABILIDAD	26
2.3.17. INESTABILIDAD QUÍMICA.....	26
2.3.18. INESTABILIDAD FÍSICA.....	26
2.3.19. INESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA	26
2.3.20. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	27
2.3.21. ESTUDIO NORMAL	27
2.3.22. ESTUDIO ACELERADO.....	27
2.3.23. MÉTODO DE ARRHENIUS.....	27
2.3.24. MÉTODO DE POPPE	28
2.4. MARCO LEGAL	29
CAPÍTULO III.....	33
METODOLOGÍA	33
3.1 Ubicación	33
3.2. Tipo de Investigación.....	33
3.3. Población y Muestra.....	33
3.4. Diseño experimental.....	33
3.4.1. Etapa uno de la investigación.....	34
3.4.3. Etapa dos de la investigación.	37
3.4.3.1. CONTROL EN PROCESOS Y PRODUCTO TERMINADO:	37
3.4.3.2. ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS:.....	37
3.4.3.3. ENSAYOS FÍSICOS:	38
3.4.3.4. ENSAYOS QUÍMICOS:.....	42
3.4.3.5. CONTROL MICROBIOLÓGICO	42
3.4.5. Etapa tres de la investigación.	43
3.4.5.1. Estudio de Estabilidad Acelerada.....	43
3.4.6. Descripción de los tratamientos	45
3.4.7. Procedimientos para la recolección de datos de la investigación.....	46
CAPITULO IV.....	48

4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	48
4.2. REPORTE DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD	56
4.2.3 Datos de Volumen de sedimentación, muestra B (L2C2)	61
4.3.7 RESULTADOS DE LOS CONTROLES MICROBIOLÓGICOS	77
4.3. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS FORMULA C.....	84
CAPITULO V	135
5.1. CONCLUSIONES	135
5.2 RECOMENDACIONES	138
5.3 BIBLIOGRAFÍA.....	139

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 2.1 Vías de administración.....	4
Figura 2.2 Clasificación del sistema de aire.....	8
Figura 2.3 Características Generales de las Penicilinas	14
Figura 2.4 Farmacocinética.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 2.5 Datos Farmacocinéticas de la penicilina G procaínica en Varias Especies.	17
Figura 2.6. Indicaciones y Dosis	18
Figura 2.7 de Indicaciones y Dosis de la Penicilina G Procaínica en Varias Especies	19
Figura 2. 8 Características Generales de la Estreptominina.....	20
Figura 2.9 de Dosificación De Estreptomicina en Veterinaria.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 2.5. Formulas estructurales de la Estreptomicina y de la Dehidroestreptomicina	24
Figura 3.1. Formulación problema.....	34
Figura 3.1. Inestabilidad física de la suspensión comercial “Z PEN”..	¡Error! Marcador no definido.
Figura 3.2 Reformulación propuesta.....	35
Figura 3.2.1 Estabilidad Física de la reformulación a una concentración del 60% de Al (OH)3	35
Figura 3.3. pH metro METROHM modelo 691	38
Figura 3.4. Caracterización de medición de índice de sedimentación	39
Figura 3.4.1 Ensayo de sedimentación.....	40
Figura 3.4.2.Ensayo de sedimentación.....	41
Figura 3.5. Ensayo de volumen de recarga	41
Figura 3.5: Interpretacion de resultados de prueba de Esterilidad según la USP 32.....	43
Figura 3.6: Log % pa deg vs 1/T x 10000.....	44
Figura 4.14:Estabilidad Acelerada por método de Poppe de la formulación L1C1).....	58
Figura 4.15:Estabilidad Acelerada por método de Poppe de la formulación B (L2C2).....	70
Figura 4.16:Estabilidad Acelerada por método de Poppe de la formulación C (L3C3).....	83

LISTA DE TABLAS

Tabla 3.5 Materia prima	47
Tabla 4.1 Formulaci3n A	48
Tabla 4.3 Resuspensi3n.....	49
Tabla 4.4 Datos de Volumen de sedimentaci3n, muestra A (L1C1).....	50
Tabla 4.5 Viscosidad	50
Tabla 4.6 Volumen de Recarga	51
Tabla 4.7 Resultados de identificaci3n de los principios activos.....	53
Tabla 4.8 Resultados de los controles microbiol3gicos	54
Tabla 4.9 Tablas de contingencia.....	58
Tabla 4.10Formulaci3n B.....	59
Tabla 4.12Resultados de Resuspensi3n	60
Tabla 4.13Datos de Volumen de sedimentaci3n, muestra B (L2C2)	61
Tabla 4.14Valores de viscosidad muestra B (L2C2).....	62
Tabla 4.15Volumen de Recarga	62
Tabla 4.16Resultados de identificaci3n de los principios activos.....	64
Tabla 4.17Resultados de los controles microbiol3gicos	65
Tabla 4.18Tablas de contingencia del M3todo de Poppe	69
Tabla 4.19Formula unitaria formulaci3n C.....	71
Tabla 4.20Resultados de pH obtenidos de la formulaci3n C (L3C3).....	72
Tabla 4.24Volumen de recarga	74
Tabla 4.26Resultados de identificaci3n de los principios activos.....	76
Tabla 4.28Tablas de contingencia para M3TODO DE POPPE.....	82

ABREVIATURAS

ATCC	American type Culture Colleccion
Cm	Centimetros
Mg	Miligramos
%	Porcentajes
ml	Mililitros
g	Gramos
cp	Centipoins
USP	United Status Pharmacopeial
TSA	Tripticasa soya agar
TSB	Tripticasa Soya caldo
OMS	Organizacion Mundial de la salud
pH	Potencial de Hidrogeno
oC	Grados Celsius
HPLC	Cromatografía liquida de alta resolución
HR	Humedad relativa
log	Logaritmo
T	Tratamientos
SV	Volumen de Sedimento
GV	Volumen Total
SQ t	Cociente de Suspensión
Fc	Factor de Correlación
SCT	Suma de cuadrados totales
SCEEX	Suma de cuadrados del Error experimental
VT	Valor de Tukey
p	Número de tratamientos
f	Grados de libertad

RESUMEN DOCUMENTAL

En la presente investigación, se realizó la reformulación de una suspensión inyectable formulada a base de una mezcla de penicilinas y un aminoglicósido destinada al uso veterinario. En la reformulación, se aplicó el rehidragel ($\text{Al}(\text{OH})_3$) como agente suspensor a 3 concentraciones diferentes, realizándose posteriormente, ensayos físicos, químicos, microbiológicos y de inocuidad.

Dentro de los parámetros de calidad evaluados están: concentración del principio activo, pH, la resuspensión, volumen de sedimentación, viscosidad y volumen de recarga y, como resultado se obtuvo que las tres formulaciones cumplen con todos los parámetros de calidad, es decir, el rehidragel puede ser usado como agente suspensor.

La concentración más adecuada del rehidragel en la formulación, según los resultados obtenidos es de 60%, debido a que, en ésta concentración se evidencia una suspensión estable, fluida y fácil de resuspender, fácil de recargar en las jeringuillas y lo más importante, tiene un periodo de vida útil de dos años.

A la Formulación número 2, es decir, la que tiene el 60 % de concentración de rehidragel se le realizó un ensayo de inocuidad en el que, se pudo constatar la efectividad del producto contra enfermedades neumónicas en terneros, sin presencia de edemas en el lugar de aplicación del producto.

PALABRAS CLAVE: MEDICAMENTOS VETERINARIOS– ENSAYOS, REHIDRAGEL ($\text{Al}(\text{OH})_3$), FARMACOLOGÍA VETERINARIA, FARMACOVIGILANCIA VETERINARIA, ANTIBIÓTICOS EN VETERINARIA, CONTROL DE CALIDAD – MEDICAMENTOS VETERINARIOS

SUMMARY

In the present research, we performed the reformulation of an injectable suspension formulated with a mixture of penicillin and an aminoglycoside intended for veterinary use. In the reformulation was applied rehidragel (Al (OH) 3) as suspending agent at 3 different concentrations, performing then physical, chemical, and microbiological safety.

Within the quality parameters are: concentration of active ingredient, pH, resuspension, sedimentation volume, viscosity and recharge volume and as a result was obtained that the formulations meet all three quality parameters, namely the rehidragel can be used as suspending agent.

The most appropriate concentration in the formulation rehidragel, according to the results is 60%, because, in this concentration a stable suspension is evidenced, fluid and resuspend easily, easily recharged in the syringes and more importantly, has one useful lifetime of two years.

A formulation number 2, ie the one with the 60% concentration of rehidragel underwent a safety test in which it was found product effectiveness against pneumonic disease in calves, without the presence of edema in place product application.

KEYWORDS: VETERINARY DRUG-TESTING, REHIDRAGEL (Al (OH) 3), VETERINARY PHARMACOLOGY, VETERINARY PHARMACOVIGILANCE, ANTIBIOTICS IN VETERINARY, QUALITY CONTROL - VETERINARY DRUGS

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falta de estudios de Estabilidad y de Control Post- registros generan problemas en el producto terminado, cuando esté se encuentra ya en el mercado, ya que los medicamentos no solo deben ser elaborados con calidad, sino que deben mantener la calidad durante la vida útil para la cual fueron elaborados.

Las suspensiones parenterales de uso veterinario deben cumplir con parámetros de calidad, que nos permitan comprobar que estos medicamentos son aptos para el consumidor.

La existencia en el mercado de una suspensión parenteral cuyos principios activos son una asociación de penicilinas, presenta problemas de estabilidad. Esta suspensión, no se resuspende fácilmente y produce un gas, lo cual la hace poco efectiva y dificulta su administración al momento de cargar la jeringuilla pues solo se llena de gas y el producto se derrama, por estos inconvenientes se requiere mejorar la fórmula de la suspensión (reformularla), ya que es un producto que tiene una gran demanda en el mercado farmacéutico veterinario.

1.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con la reformulación se logrará obtener una suspensión, que cumpla con los parámetros de calidad para el campo veterinario

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Reformular y realizar estudios de estabilidad de una suspensión parenteral de uso veterinario que contiene una asociación de penicilinas y un aminglicósido.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Localizar los problemas de la formulación de la Suspensión Parenteral de uso Veterinario que contiene una asociación de Penicilinas y un aminglicósido.
- Reformular y Elaborar una suspensión parenteral que contenga una asociación de penicilinas y un aminglicósido.
- Realizar Controles físicos, químicos y microbiológicos a los productos de los diferentes lotes.
- Realizar Estudios de Estabilidad Acelerada de las Suspensiones durante los 30, 60, 90 días, Aplicando el método de Poppe.

1.4 IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN

Los productos veterinarios deben cumplir con parámetros de calidad y estabilidad, por lo cual se va a rediseñar la formulación de un producto que no contiene los componentes adecuados para una suspensión, por lo tanto presenta problemas de estabilidad.

Ante la presencia de una suspensión inyectable que contiene una asociación de Penicilinas con un Aminglicósido, que ya se comercializa en el mercado Veterinario, pero que presenta muchos problemas de estabilidad como producción de gas, degradación del principio activo, motivos por el cual se considera necesario rediseñar la fórmula y realizar estudios de estabilidad para asegurar su aceptación en el mercado, ya que los productos veterinarios deben cumplir con parámetros de calidad y estabilidad, más aun si son productos de administración parenteral.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

La existencia de suspensiones parenterales de uso Veterinario cuyos componentes activos son la Asociación de Penicilinas y un Aminglicósido (Estreptomicina), que no cumplen con los parámetros que debe tener una suspensión de uso Veterinario, como son: buena Viscosidad, Estabilidad Química y Física, y Redispersión efectiva, y estos problemas se los puede controlar obteniendo una buena Velocidad de Sedimentación, la eliminación de la Presencia de Gas, y estabilización del pH.

En el mercado farmacéutico veterinario ecuatoriano se comercializa un producto llamado “Z Pen” el cual presenta muchos inconvenientes al momento de su administración ya que produce un gas, y al instante de introducir la aguja de la jeringuilla para extraer el producto esta se llena de ese gas y se derrama, y esto genera la existencia de muchas quejas por parte de los clientes, al igual que devoluciones a la empresa causando pérdidas económica.

2.2 FUNDAMENTO TEÓRICO

2.2.1 REFORMULACIÓN

Reformulación es el proceso mediante el cual viejos medicamentos son manipulados, para lograr que sean más atractivos. (Tim Horn, 2001)

Es necesario someter el plan de acción a evaluación y reformulación periódicas. Esto es especialmente importante en situaciones en las que no fue posible inicialmente ejecutar el plan completo de manera satisfactoria, o en los casos en que la ejecución no logró reducir el nivel de los medicamentos falsificados en los canales nacionales de distribución. Toda reformulación debe tener en cuenta los resultados, tanto positivos como negativos, de los pasos anteriores de la ejecución (U.S. Food and Drug Administration, 2010)

2.2.2 FORMAS FARMACÉUTICAS

DEFINICIÓN

Una forma farmacéutica (f.f) es el sistema por el cual un producto se presenta para facilitar su administración.

Tabla 2.1 Vías de administración

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	
<u>Vía Tópica</u>	<u>Vía Sistémica</u>
Piel	Intramuscular
Mucosa Ocular	Subcutánea
Mucosa Nasal	Intravenosa
Oído	Intraarterial
Mucosa Oral	Intraperitoneal
Rectal y Vaginal	Oral
Intramamaria	Intrauterina

El medicamento está compuesto por uno o más principios activos (p.a), los cuales son los responsables de la acción terapéutica y los excipientes.

2.3. CLASIFICACIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

2.3.1. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Tabletas, capsulas

Grageas

Supositorios

2.3.2. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

Ungüentos

Cremas

Pomadas

2.3.3. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Jarabe

Gotas

Ampollas bebibles

Ampollas inyectables

2.3.4. FORMAS FARMACÉUTICAS GAS

Aerosol

Inhalador

2.3.5. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Definición

Las formas farmacéuticas líquidas son disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado y destinados a diferentes vías de administración. (Gennaro, 2003)

2.3.6. SUSPENSIÓN

Son mezclas heterogéneas formadas por un sólido en polvo (solute) o pequeñas partículas no solubles (fase dispersa) que se dispersan en un medio líquido (dispersante o dispersora). Sólido en líquido que no es soluble en este.

2.3.6.1. CLASIFICACIÓN Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Las suspensiones de acuerdo a su vía de administración se clasifican en:

- a) suspensiones tópicas
- b) suspensiones oftálmicas
- c) suspensiones orales
- d) suspensiones parenterales

2.3.6.2. SUSENSIONES PARENTERALES

2.3.6.2.1. COMPONENTES BÁSICOS

Principios Activos

Tamponantes o reguladores de pH

Agentes de suspensión

Agentes de superficie activa

Antioxidantes

Conservantes antimicrobianos.

Algunos de estos constituyentes flocculan en la suspensión, mientras que otros deflocculan. El equilibrio óptimo entre flocculación y deflocculación ha sido establecido experimentalmente, con el objetivo de obtener suspensiones con una sedimentación limitada tras el reposo, una capacidad de resuspensión rápida tras una suave agitación, incluso después del transporte, y una fácil extracción por medio de una jeringa.

2.3.6.2.2. NORMAS DE BPM PARA ELABORAR FORMAS FARMACÉUTICAS DE USO PARENTERAL

Para la fabricación de medicamentos estériles hay normalmente 4 grados de zonas limpias:

Grado A:

La zona específica de operaciones de alto riesgo como por ejemplo, llenado, bandejas de tapones, ampollas, viales abiertos y realización de conexiones asépticas. Estas condiciones se consiguen normalmente en cabina de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0.36 – 0.54 m/s (valor orientativo) en el punto de trabajo concreto de estas operaciones en entorno abierto.

El mantenimiento de la laminaridad debe ser demostrado y validado. Se debe usar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

Grado B:

Entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado aséptico

Grados C y D:

Zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles. En el cuadro siguiente se recoge la clasificación de partículas del aire correspondiente a estos grados.

Tipos de productos estériles

Esterilizados terminalmente (Preparados, llenados y esterilizados.)

Esterilizados por filtración

Preparación aséptica

Requisitos generales

Producción en áreas limpias

Esclusas de aire para entrar

Personal

Artículos

Áreas separadas para las operaciones

Preparación de componentes

Preparación de productos

Llenado etc.

Nivel de limpieza

Aire filtrado

Clasificación del aire: Grado A, B, C y D

Aire de flujo laminar:

Velocidad del aire (flujo horizontal versus vertical)

Número de cambios de aire

Muestra de aire

Estación de trabajo y ambiente

Barreras tecnológicas y sistemas automatizados

<i>Grado</i>	<i>En reposo</i>		<i>En operación</i>	
	<i>Número máximo de partículas permitidas /m³ igual o mayor de</i>			
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μ
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	no definido	no definido

FIGURA No 2.1 Clasificación del sistema de aire

Fabricación de productos estériles

Esterilizados terminalmente

Preparación:

Grado C: esterilización inmediata después de la filtración

Grado D: recipientes cerrados

Grado A: Llenado de parenterales (ambiente Grado C)

Grado C: Llenado de ungüentos, suspensiones, etc.

2.3.7. PROCESOS GENERALES DE FABRICACIÓN DE PARENTERALES.

Puede considerarse que la preparación de productos parenterales abarca cuatro áreas generales:

Obtención y reunión en un área de depósito hasta que se libere para su fabricación.

Procesamiento de la forma farmacéutica en instalaciones diseñadas y operadas de manera oportuna.

Envases y rotulado en un área de cuarentena para asegurar la integridad y terminación del producto.

Control de Calidad durante todo el proceso.

La obtención comprende seleccionar y testear de acuerdo con especificaciones la materia prima y los recipientes y cierres para los envases primarios y secundarios.

El proceso incluye limpieza de envases y equipamiento para validar especificaciones, preparación de la suspensión, esterilización de envases y equipo, llenado de cantidades medidas de producto dentro de los recipientes estériles, por último, el cierre.

El acondicionamiento suele implicar rotulado, envasado y cierre en los envases primarios. El Control de Calidad comienza con la llegada de los suministros, para asegurarse de que se encuentran dentro de las especificaciones. Cada paso del proceso involucra chequeos y pruebas para asegurar que el producto desarrollado posee las especificaciones requeridas en cada paso. Por último el departamento de Control de Calidad debe examinar la historia del

lote y realizar las pruebas de liberación requeridas para liberar el producto y enviarlo a los usuarios. (Remington, 2000)

2.3.7.1. MÉTODOS DE MANUFACTURA

Observaciones generales

Se debe operar bajo condiciones de cuarto limpio, estéril tanto la manufactura como el envasado deben realizarse en condiciones asépticas.

Verificar uso de equipo de seguridad: mascarillas, guantes, gorras, uniformes.

Comprobación de materias primas

Compruebe que todas las materias primas estén disponibles y surtidas.

Verifique las materias primas por nombre, código, cantidad, apariencia, etc.

Firma de recibido en la orden de fabricación, después de verificar cada materia.

MATERIALES

Área estéril equipada con flujo laminar

Balanzas

Recipientes de acero inoxidable

Mezclador de acero inoxidable

Molino coloidal en acero inoxidable

Dosificador de suspensiones.

Equipo de protección: guantes, gafas, mascarillas, mandiles

Proceso de Fabricación

Proceso de Manufactura.-

En el tanque de manufactura que es de acero inoxidable, cuyo capacidad debe ser adecuada para el tamaño de lote a elaborar, debe estar limpio y seco, se procede a suspender los principios activos en el GEL DE $\text{Al}(\text{OH})_3$.

En otro recipiente se disuelve los parabenos en propilenglicol, y se añade a la mezcla anterior.

Se adicionan el EDTA y Sulfoxilato de sodio formaldehído previamente disueltos en agua destilada desionizada y estéril.

El producto está listo para su envase.

Proceso de Envasado

Verifique que el material de envase se encuentre lavado y seco, además del equipo adecuado.

Proceda a vaciar el contenido del tanque de acero en viales de vidrio transparente de 20 ml, previamente esterilizados.

Una vez terminado el proceso, se tapan los viales con tapones de caucho y se sellan con capacetes de 22 mm con la ayuda del krimper.

El producto aprobado por control de calidad y calificación visual se procederá al respectivo etiquetado con información de: número del lote de producción, la fecha de elaboración y de caducidad y posterior empaque.

2.3.8. PRINCIPALES PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS ANIMALES

2.3.8.1. NEUMONÍA EN BOVINOS

La neumonía en los bovinos jóvenes es una de las principales enfermedades que se presentan durante su crianza. Los problemas para el ganadero no son solo por muertes, sino también por disminución en la ganancia de peso, menor eficiencia en la conversión alimenticia y costos elevados de tratamiento en animales con neumonía crónica entre otros.

Existen diversas causas que predisponen la presentación de la neumonía en bovinos:

Predisposición anatómica y fisiológica del aparato respiratorio del bovino.

El metabolismo de bovinos jóvenes en crecimiento.

Corrientes de aire frío dañan los cilios del epitelio de las vías respiratorias y con ello se afecta el transporte expulsivo de los gérmenes a través del moco, favoreciendo la colonización y multiplicación de virus respiratorios.

Alto contenido de polvo ambiental que se puede generar durante trabajos de alimentación o limpieza favorece la contaminación del aire con gérmenes y la irritación de las vías respiratorias; además el polvo puede actuar como alérgeno.

Elevadas concentraciones de amoníaco bloquean la actividad mucociliar pudiendo provocar bronco espasmos, así como edema bronco alveolar.

Las infecciones de pasteurella se producen por la inhalación de gotas de aerosol, o por la ingestión de alimento y agua contaminados a partir de descargas orales del ganado infectado. Las bacterias se propagan fácilmente entre el ganado.

La severidad de la enfermedad, por lo menos en terneros, depende de que el organismo animal esté comprometido con otras infecciones de diferente naturaleza (virus de rinotraqueitis, para influenza, diarrea viral bovina, y virus respiratorio sincitial.)

Los cilios son eficientes para proteger contra los ataques de Pasteurella hemolítica, sin embargo el estrés y algunos virus los paralizan, dándose el crecimiento bacteriano y la subsecuente producción de toxinas que provocan la inflamación e irritación del aparato respiratorio. En algunos casos se desarrolla una rinitis, posteriormente el exceso de moco y exudados en los senos nasales llegan a ocasionar sinusitis

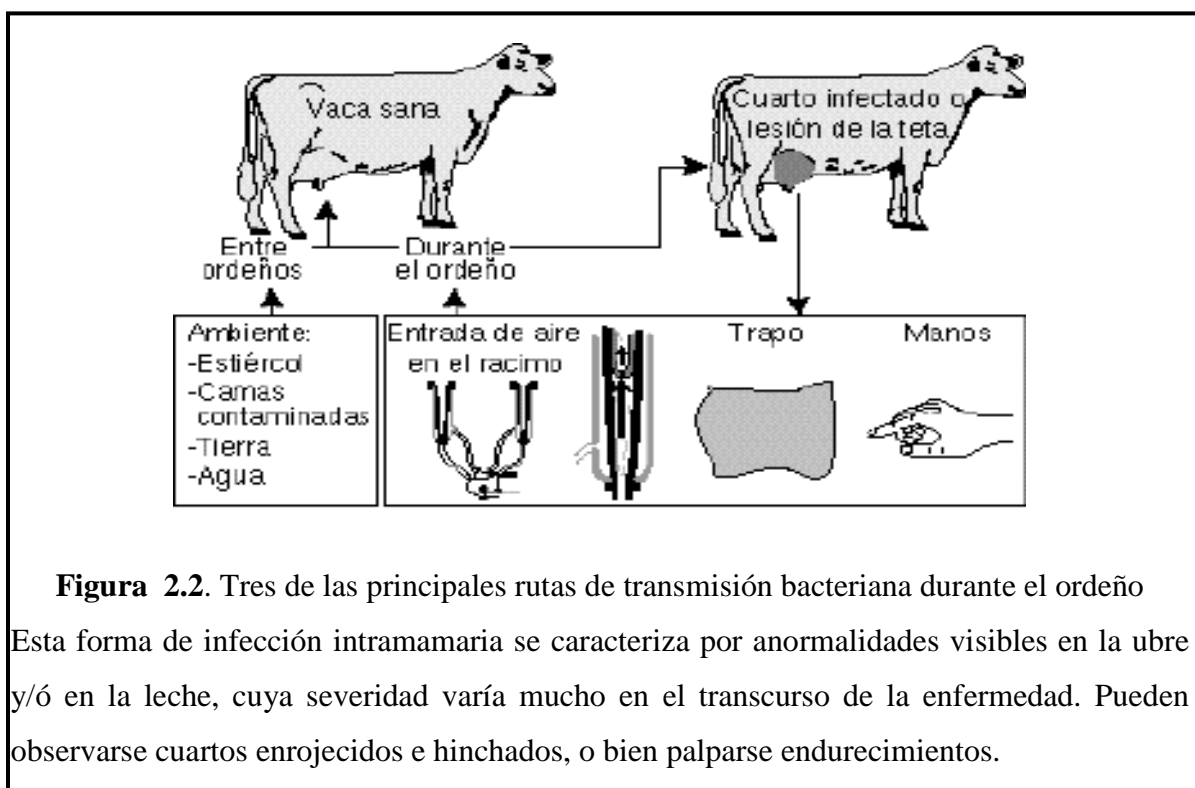
Los signos clínicos pueden empezar entre los días 7 y 14 después del estímulo estresante, observándose anorexia moderada, decaimiento y apatía, aislamiento del resto del grupo, cabeza y orejas gachas, ojos somnolientos, resistencia a moverse e indiferencia al medio. Las temperaturas rectales llegan a los 40° C; en etapas tempranas no se observa disnea, aunque la respiración puede ser rápida y superficial. A la auscultación hay aumento del

murmullo vesicular y de los sonidos bronquiales en la zona antero ventral, hay descarga nasal serosa y tos.

A la necropsia se encuentra hepatización intensa que afecta una tercera parte de los pulmones, la cual se localiza más frecuentemente en los lóbulos cardíaco y apical; acumulación de exudados serofibrinosos en espacios interlobulares; inflamación mucohemorrágica en nariz, laringe, tráquea, bronquios y pulmones con aspecto marmoleado, nódulos linfáticos regionales inflamados; bronquitis y bronquiolitis catarral y pleuresía serofibrinosa; pericarditis fibrinosa; bronconeumonía con adherencias pleurales (casos crónicos); llegan a observarse abscesos con exudado purulento.

El tratamiento está basado en antibióticos y debe instaurarse lo más pronto posible.

2.3.8.2. MASTITIS:



La mastitis clínica generalmente es causada por alguno de los patógenos mayores, como son: estafilococos, estreptococos y coliformes.

En aproximadamente el 30 % de los casos clínicos no se detectan patógenos en las muestras cultivadas.

En los rodeos donde se ha controlado la mastitis contagiosa, la mayoría de los casos clínicos son causados por estreptococos ambientales y coliformes.

Las prácticas de manejo como el sellado post-ordeño y la terapia de vaca seca, pueden llevar a erradicar el *Streptococcus agalactiae* y reducir la prevalencia del *Staphylococcus aureus*, pero no controlan la enfermedad clínica causada por patógenos ambientales.

2.3.9. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

2.3.9.1. PENICILINAS

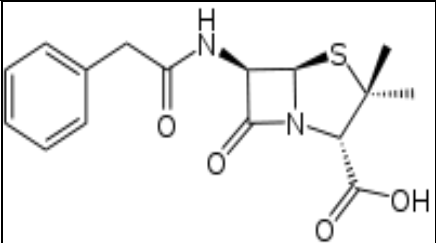
ESTRUCTURA QUIMICA	
	
FIGURA 2.3.1: Estructura de la Penicilina	
FÓRMULA EMPIRICA	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S
PESO MOLECULAR	334,4 - 356,34 g/mol
DENSIDAD	1,41 g/cm ³
PUNTO DE EBULLICIÓN	97 °C (207 °F)
SOLUBILIDAD EN AGUA	0,285 mg/mL (20 °C)

Figura No 2.3 Características Generales de las Penicilinas
 Nota: Publicado por Oxford UniversityPress, 2007(<http://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina>).

2.3.10. Clasificación de las penicilinas

Las penicilinas pertenecen a una familia de compuestos químicos con una estructura química peculiar que le confiere una actividad característica contra un grupo determinado de bacterias. (Press, 2007)

2.3.10.1. Penicilinas naturales y biosintéticas

Las penicilinas naturales son aquellas generadas sin intervención biotecnológica.

Entre ellas destacan la bencilpenicilina, como producto final de interés terapéutico, y los intermediarios aislables como la isopenicilina N o la penicilina N.

Las biosintéticas, en cambio, se producen mediante adición de determinados compuestos en el medio de cultivo del biorreactor empleado durante su producción, es decir, sin que tenga lugar un aislamiento y una modificación química ex vivo. Entre las biosintéticas destacan: la fenoximetilpenicilina y la bencilpenicilina (pues es posible inducir su síntesis aplicando ciertos precursores en el fermentador).

2.3.11. Penicilinas semisintéticas

Las penicilinas semisintéticas son aquellas generadas mediante el aislamiento de un intermediario estable durante una producción microbiológica industrial (fermentación en biorreactores) continuada por la modificación química o enzimática del compuesto aislado.

2.3.11.1. MECANISMO DE ACCIÓN

La penicilina, como el resto de los β -lactámicos, ejerce una acción bactericida por alterar la pared celular bacteriana, estructura que no existe en las células humanas. La pared bacteriana se encuentra por fuera de la membrana plasmática y confiere a las bacterias la resistencia necesaria para soportar, sin romperse, la elevada presión osmótica que existe en su interior.

La penicilina muestra un efecto sinérgico con los aminoglucósidos, puesto que la inhibición de la síntesis del peptidoglicano permite que los aminoglucósidos penetren la pared celular con mayor facilidad, permitiendo así trastornos en la síntesis de proteínas dentro de la

célula bacteriana hecho que resulta en una concentración menor de antibiótico que la requerida para eliminar al microorganismo susceptible.

2.3.11.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN VETERINARIA

Tabla No 2.2 FARMACOCINÉTICA

BIODISPONIBILIDAD	60-75% (humanos), 30% (animales).
UNIÓN PROTEICA	50 - 80%, principalmente albúmina
VIDA MEDIA	30 min - 3 h

Nota: Publicado por SUMANO, Héctor, 1 2007, FARMACOLOGIA VETERINARIA, tercera edición Editorial McGraw Hill, México.

2.3.11.2. Farmacocinética de la Penicilina G

Después de su absorción en aquellos sitios donde se ha aplicado por vía IM o SC, la penicilina G tiene buena distribución, y queda en una conveniente proporción 1:1 entre plasma y tejidos.

En la mayoría de las especies la unión a proteínas es cercana al 50 %. Se elimina principalmente por la orina por filtración glomerular (80%) y secreción tubular (20%).

La vida media es muy rápida: 1 hora o menos. Su gran capacidad excretora en los animales hace que se comporte como un fármaco de primer orden.

2.3.11.3. Farmacocinética de la Penicilina G Procaínica

La absorción y excreción de las penicilinas se puede retardar si se aplican con penicilina G procaínica o diluyendo la sal en vehículos oleosos como el monoestearato de aluminio.

Dada su tasa de absorción, alcanza valores terapéuticos hasta 3-4 horas después de su inyección por vía IM o SC. En caballos, con dosis de 20000 UI/kg dos veces al día se produce una concentración promedio en plasma de 0.5 a 0.7 ug/ml. Si se aplica cada 8

horas el valor máximo será de 2.54 ug/ml, y si esta dosis se aplica cuatro veces, se logrará concentraciones pico ligeramente más altas. No se deben administrar dosis mayores de 20000 UI/ Kg de peso en una sola aplicación. Este procedimiento pone al paciente en peligro de una reacción al radical procaina.

Tabla No 2.3 Algunos Datos Farmacocinéticas de la penicilina G procaínica en Varias Especies.

Especie	Vd (L/Kg)	Depuración (ml/Kg/Min)	Vida Media de Eliminación
Perros	0.16	3.6	0.50
Caballos	0.65	3.6	0.88
Ovinos	-	-	1.42

La penicilina G Procaínica se hidroliza a nivel de la unión con la procaina y se convierte rápidamente a penicilina G después de su administración IM. La concentración es mucho más baja que la que se alcanza con la penicilina G Sódica o potásica, pero su efecto es más prolongado y dependiendo de la gravedad del caso se puede aplicar cada 6, 8, 12 o hasta 24 horas, aunque este último intervalo es demasiado prolongado para la mayoría de las especies. (Sumano, 2007).

2.3.11.4. Farmacocinética de la Penicilina G Benzatinica

La Absorción y Excreción de las penicilinas se retarda si se aplica penicilina G Benzatinica. La absorción de esta penicilina no alcanza valores terapéuticos. De hecho, en opinión de los autores, la penicilina G Benzatinica tiene larga duración y brinda más bien problemas para el control de residuos que una opción terapéutica, ya que a las dosis usuales no brinda concentraciones plasmáticas por arriba de las CMI de la mayoría de los microorganismos sensibles.

2.3.11.5. INDICACIONES Y DOSIS EN VETERINARIA

En ninguna especie se utiliza la vía Oral para las penicilinas G, ya que son destruidas por el pH del Estómago y porque en los herbívoros altera el metabolismo bacteriano. (Sumano, 2007) En Aves: Es poco común el uso de penicilina G, principalmente porque los microorganismos patógenos sensibles a este medicamento son pocos y de rara ocurrencia, además de que la vía parenteral exige mucha manipulación.

No obstante se le ha usado en casos de enteritis ulcerosa por *Clostridium colinum* o en la dermatitis necrótica del ala por *Staphylococcus* sp.

En Cerdos: Se utiliza la penicilina G inyectable para el control de *Streptococcus suis*. En cerdas se ha identificado la muerte embrionaria luego de la aplicación de la penicilina G, posiblemente como reacción anafiláctica.

En Rumiantes: Es útil para el tratamiento del ántrax y actinomicetos.

En Caballos: Se emplea para tratar gurma.

En Perros y Gatos: Se usa como profiláctico en cirugías. (Sumano, 2007)

Dado su espectro de acción contra grampositivos, en ocasiones se le asocia con algún antibacteriano de espectro gramnegativo. (Sumano, 2007).

Tabla No 2.4. Indicaciones y Dosis

Especie	Dosis	Vía	Indicaciones
Caballo	50000 UI/Kg/48-72 h	IM	Infecciones por microorganismos extremadamente sensibles.
Bovino	10000- 66000 UI/Kg/48-72 h	IV, SC	
Perro	40000- 50000 UI/Kg/ 5 días	IM	
Gato	40000- 50000 UI/Kg/ 5 días	IM	
Pavo	100 mg /Kg	IM	

Nota: Tomado de (SUMANO, Héctor, 1 2007)

Tabla No 2.5 Indicaciones y Dosis de la Penicilina G Procaínica en Varias Especies (Sumano, 2007).

Especie	Dosis	Vía	Indicaciones
Caballo	20000-100000 UI/Kg/12 h	IM	Infecciones por microorganismos extremadamente sensibles Combinación G Procaínica/Benzatínica
Bovino	10000- 66000 UI/Kg/12-24 h	IV, SC	
Perro	20000- 35000 UI/Kg/ 12-24h	IM	
Gato	20000- 35000 UI/Kg/ 12-24h	IM	
Pavo	100 mg /Kg	IM	

2.3.12. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

2.3.12.1. TOXICIDAD AGUDA Y CRONICA

DL50: penicilina pura, IV en ratones: 3.500.000 UI/kg.

Penicilina pura, IV en gatos: 500.000 UI/kg.

2.3.12.2. EFECTOS INDESEADOS

En algunos casos pueden producirse reacciones de hipersensibilidad.

2.3.12.3. INTERACCIONES

Los antiácidos pueden impedir la absorción de las penicilinas orales.

El uso conjunto de penicilinas y alopurinol, incrementa el riesgo de aparición de "rash".

2.3.12.4. TIEMPO DE RETIRO

2.3.12.5. PENICILINA G PROCAÍNICA:

La presencia de penicilina en leche es un problema de salud pública que hace necesario recomendar que se retire de la ordeña al ganado tratado, por la menos una semana posterior a la última inyección de la penicilina G procaínica; en algunos países se extiende el periodo a 14 días.

Para bovinos de Carne el tiempo de retiro de la penicilina G procaínica es de siete días, para ovinos es de 8 días y para cerdos es de 6 días.

2.3.12.6. PENICILINA G BENZATINICA

Para Vacas productoras de leche se recomienda un tiempo de retiro de 20 – 30 días.

Para bovinos de carne ese tiempo es de 30 días.

La combinación de la penicilina Benzatinica/ Procaínica y Aminoglicósidos no deben aplicarse a vacas lecheras en producción. (Sumano, 2007)

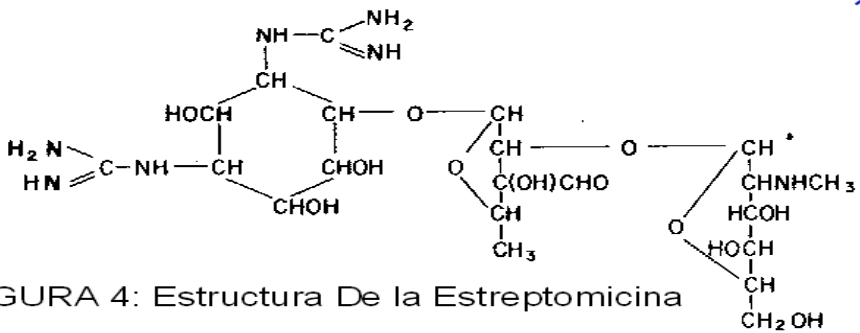
Cuando se encuentran combinadas: Bencilpenicilina benzatina más

Bencilpenicilina procaína y más Dihidroestreptomicina su tiempo de retiro es:

- Carne 30 días (todas las especies).

- Leche 96 a 120 horas u 8 a 10 ordeñes cuando se destina a consumo humano. (Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios, 2009).

2.3.13. AMINOGLICOSIDO (Estreptomicina)

ESTRUCTURA QUIMICA	
 <p>FIGURA 4: Estructura De la Estreptomicina</p>	
FORMULA EMPIRICA	$C_{21}H_{39}N_7O_{12}$
PESO MOLECULAR	581.574 g/mol
PUNTO DE FUSION	135-137°C
SOLUBILIDAD EN AGUA	2 mg/mL (20 °C)
Figura No 2. 8 Características Generales de la Estreptominina	

2.3.13.1. CLASIFICACIÓN

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por tanto, su denominación correcta sería “aminoglucósidos aminociclitoles”. No obstante, en la práctica se utiliza sólo el primer nombre para designar a este grupo de antibióticos. Según que el componente aminociclitol sea la estreptidina o la desoxiestreptamina, se clasifican en dos grandes grupos.

El primero está compuesto sólo por la estreptomina. El segundo es más amplio e incluye a la mayoría de los compuestos utilizados en la práctica clínica actual. Un compuesto peculiar es la espectinomicina, cuya estructura está compuesta solamente por aminociclitol sin componente aminoglucósido. (Remington, 2000)

Aminoglucósido con aminociclitol: Estreptomina, Kanamicina, Amikacina, Tobramicina, Gentamicina, Neomicina

Aminociclitol sin aminoglucósido: Espectinomicina

2.3.13.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ESTREPTOMICINA

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas que actúan a nivel de ribosomas en el subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana. Tienen actividad especialmente en contra de bacterias Gram negativas y aeróbicas y actúan sinérgicamente en contra de organismos Gram positivos.

A la Estreptomina se la clasifica como un aminoglucósido de pequeño espectro. Como tal, es pobremente absorbida desde el tracto gastrointestinal, difunde escasamente hacia el sistema nervioso central y el ojo, y es excretada rápidamente, sin metabolizar, por filtración glomerular.

También posee cierto potencial tóxico para el riñón y el octavo par craneano, en sus vías auditivas y vestibular.

El mecanismo de acción también es común a todos los aminoglucósidos: luego del transporte activo, dependiente de oxígeno, al interior de la célula bacteriana, se unen a un receptor específico en la subunidad ribosomal 30S, bloqueando la unión del ARNm con formilmetionina y ARNt, lo que impide la correcta síntesis proteica.

2.3.13.3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LA ESTREPTOMICINA.

Se distribuye en plasma extracelular y en múltiples tejidos del organismo, exceptuando el cerebro; asimismo alcanza sólo concentraciones muy bajas en líquido cefalorraquídeo (LCR o cerebroespinal) en secreciones bronquiales y vaginales, así mismo se puede encontrar un olor nauseabundo característico a heces.

La estreptomicina no penetra bien al interior de las células, por lo que es un agente con efecto en contra de los bacilos exclusivamente extracelulares. Como consecuencia, el tratamiento de la tuberculosis requiere el uso de agentes que eliminen las bacterias intracelulares, que son el componente principal de la infección tuberculosa.

Atraviesa la placenta. Su unión a proteínas del plasma sanguíneo es baja a moderada y no se metaboliza. De 80 a 98 por ciento se excreta por vía renal como droga inalterada a las 24 horas y 1 por ciento por bilis.

2.3.13.4. INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN EN VETERINARIA

La Estreptomicina se utiliza especialmente en tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas.

Tabla No 2.6 de Dosificación De Estreptomicina en Veterinaria

Especie	Dosis	Vía
Mamíferos	10 mg/ Kg.	IM
Aves	50-100 mg/Kg	IM

2.3.13.5. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

Los tratamientos prolongados se caracterizan por la aparición de fenómenos de nefro y ototoxicidad. También están descriptos fenómenos de parálisis neuromuscular, en particular cuando son administrados conjuntamente con otras drogas que afectan este sistema como los anestésicos y los miorrelajantes.

Estos efectos dependen del aminoglucósido específico que se esté administrando, la concentración de la droga en sangre y su pico, la duración de la terapia, el estado de hidratación y el funcionamiento del riñón previo al tratamiento. Los fenómenos de toxicidad son raros en terapias de menos de 7 días de duración.

2.3.13.6. INTERACCIONES

La estreptomicina tiene efectos contra E. Coli pero se desarrollan resistencia con notable facilidad.

Desde el punto de vista químico, es incompatible con preparaciones de calcio, heparina, tilosina, nitrofurantoina y otros aminoglucósidos.

2.3.13.7. TIEMPO DE RETIRO

El tiempo de supresión varía mucho con las formulaciones, debiendo tenerse en cuenta, además, que la dihidroestreptomicina suele usarse combinada con penicilinas procaínica y benzatínica, que poseen períodos de restricción muy prolongados.

Restricciones de uso indicativas:

Prefaena: de 3 a 60 días, siendo lo más frecuente 30 días

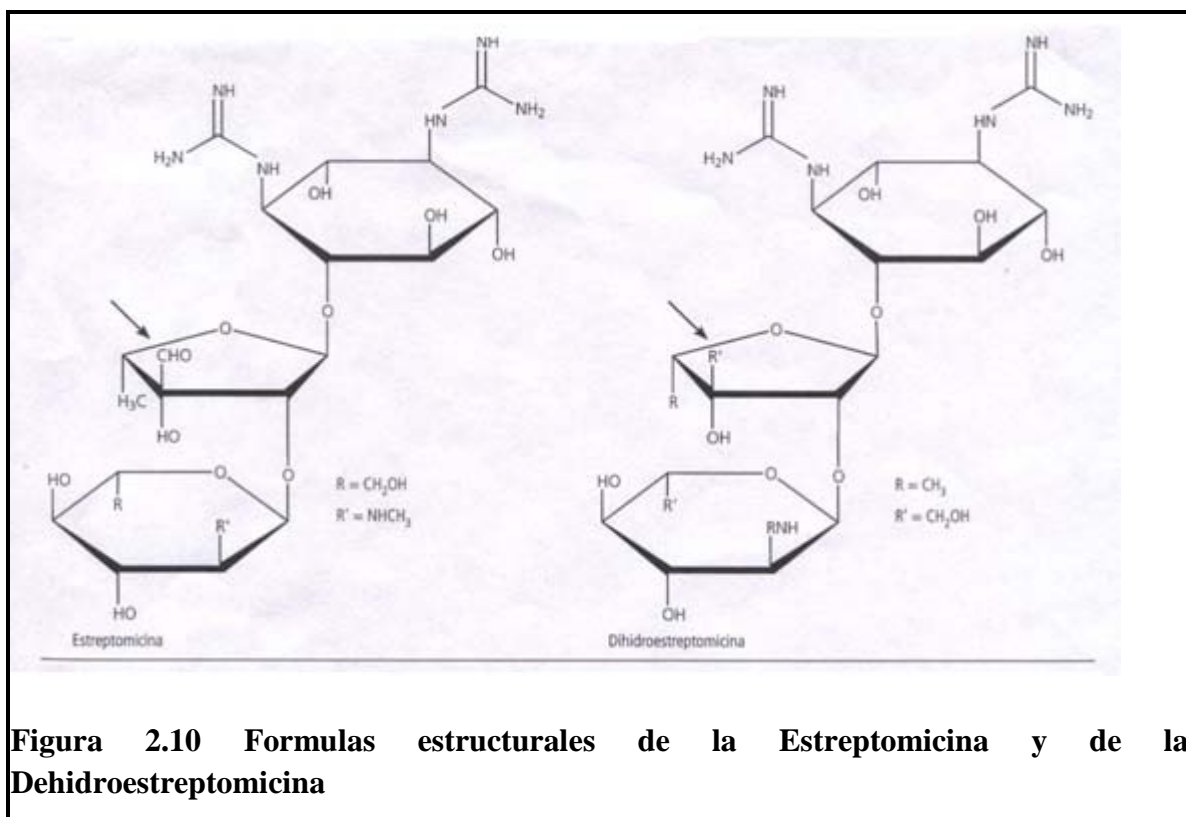
Preordeño: de 2 a 12 días, teniendo en cuenta que muchas formulaciones no deben ser administradas a vacas u ovejas en ordeño de leche destinada a consumo humano.

(Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios, 2009)

2.3.13.8. DIHIDROESTREPTOMICINA

Estreptomicina y dihidroestreptomicina son muy similares en la mayoría de sus propiedades. Difieren un poco en su estructura, y de hecho la dihidroestreptomicina se obtiene de la reducción de estreptomicina.

Su espectro de acción, es activa contra gramnegativos, leptospirasp. , francisellatularensis y Yersiniapestis, tiene alguna eficacia contra determinadas especies de estafilococos y casi carece de efecto contra micoplasmas.



2.3.14. ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTO

DEFINICIÓN

Estabilidad es la capacidad que tiene un medicamento o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad existentes.

2.3.15. FACTORES QUE ALTERAN LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO

Incompatibilidad fármaco-excipientes: al formular el medicamento, pueden haber excipientes que oxidan los principios activos. El excipiente no debe afectar ni alterar el principio activo.

Calor: puede aumentar la velocidad de las reacciones de degradación. Un aumento de 10 °C puede aumentar la velocidad de las reacciones de degradación al doble o triple.

Aire: puede oxidar los principios activos o excipientes alterando la composición o estabilidad de la forma.

Humedad: facilita el crecimiento de microorganismos y toxinas y favorecen la hidrólisis de los principios activos.

PUEDE PROVENIR:

Proceso de fabricación

Materias primas

Medio ambiente

PROVOCA:

Alteración de formas solidas

Acción hidrolizante

Oxidación

Crecimiento microbiano

CONTROLAR:

Humedad ambiente

Envase

Luz: altera algunos fármacos. Los medicamentos que son afectados por la luz son envasados en material que no deja pasar la luz.

Microorganismos: no puede haber hongos ni bacterias dentro de los medicamentos.

2.3.16. TIPOS DE INESTABILIDAD

Inestabilidad física

Inestabilidad química

Inestabilidad microbiológica

2.3.17. INESTABILIDAD QUÍMICA

El principio activo o sus excipientes pueden degradarse dando como resultado sustancias que no presentan acción farmacológica y se reduce su estabilidad.

También algunas sustancias tóxicas de algunos de sus excipientes pueden ser perjudiciales para el consumidor.

Degradación del p.a.

Pérdida de eficacia terapéutica

Productos de degradación tóxicos riesgos para el paciente.

2.3.18. INESTABILIDAD FÍSICA

Alteración de propiedades mecánicas y aspecto de las formas de dosificación.

2.3.19. INESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA

En el Desarrollo microbiano, algunos microorganismos liberan toxinas o sustancias tóxicas y pueden dar problemas en la eficacia terapéutica, farmacéutica y propiedades organolépticas.

2.3.20. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Estabilidad es la Capacidad de un medicamento de mantener por un tiempo definido, sus propiedades originales dentro de especificación (química, física, microbiológica, toxicológica, terapéutica)

Pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semi- elaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

2.3.21. ESTUDIO NORMAL

Estudios de estabilidad a largo plazo: tiempo real.

Son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento.

2.3.22. ESTUDIO ACELERADO

Estudios acelerados de estabilidad

Estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de estudio acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

2.3.23. MÉTODO DE ARRHENIUS

Este método se basa en la influencia de la Temperatura sobre la velocidad de reacción y se basa en que las moléculas que tienen energía en exceso sobre un determinado nivel de

energía conocido como energía de activación, intervienen en la reacción y la magnitud de dicha energía depende del proceso y el número de las moléculas que reaccionen va a depender del fármaco o del compuesto que interviene en la reacción.

Son muchos los factores que influyen en la estabilidad de un medicamento, siendo la formulación, manufactura y/o conservación los que presentan mayor incidencia. Se suelen denominar factores de inestabilidad intrínsecos aquellos que se corresponden con variables de formulación y proceso (características de los excipientes y proceso tecnológico desarrollado), y extrínsecos a los relacionados con las variables de envejecimiento.

En los estudios de estabilidad se trata de detectar las modificaciones que pueden derivarse de la influencia de estos factores.

2.3.24. MÉTODO DE POPPE

Es un método alternativo para el cálculo de la estabilidad de los medicamentos y el tiempo de vida útil, es un método más rápido y donde no se necesitan temperaturas mayores a 30 °C

Y este se basa en establecer tablas de contingencia y graficas del porcentaje de degradación vs tiempo, a las energías de activación usuales de la degradación del principio activo y se determina el tiempo que queremos que el producto dure y en base a esto realizamos los cálculos y se grafica los % de degradación vs el inverso del tiempo.

Si el punto graficado se localiza en el área A con una energía de activación baja que es de 10 kcal/mol significa que el producto va a tener una vida útil mayor a dos años.

Si el punto graficado se localiza en el área B limitada entre 10 - 25 kcal/mol significa que el producto va a tener una vida útil de dos años.

Si el punto graficado se localiza en el área C con una energía de activación de 25 kcal/mol significa que el producto va a tener una vida útil menor a dos años.

2.4. MARCO LEGAL

DECISION 483.

Normas para el registro, control, comercialización y uso de Productos Veterinarios

LA COMISION DE LA COMUNIDAD ANDINA,

TITULO II DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO DE PERSONAS
NATURALES O JURIDICAS

CAPITULO I DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 8 nos dice: Toda persona natural o jurídica que fabrique, elabore, comercialice, importe o exporte productos veterinarios, deberá estar registrada ante la Autoridad Nacional Competente del País Miembro respectivo, de conformidad con los requisitos y procedimientos establecidos en la presente Decisión.

Artículo 11.- Los Productos Veterinarios que se fabriquen o elaboren, comercialicen, importen o exporten, deberán ser producidos cumpliendo las normas comunitarias de Buenas Prácticas de Manufacturas que se adopten para tal efecto. En tanto se adopten dichas normas se sujetarán a lo establecido en las legislaciones nacionales y de no existir estas últimas, se utilizarán como referencia la guía más actualizada sobre Buenas Prácticas de Manufacturas para la fabricación de productos farmacéuticos del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, ó las que recomiende específicamente para tal efecto la Oficina Internacional de Epizootias.

CAPITULO II REQUISITOS COMUNES PARA EL REGISTRO DE ESTABLECIMIENTOS FABRICANTES Y ELABORADORES DE PRODUCTOS VETERINARIOS FARMACOLOGICOS Y BIOLÓGICOS

Artículo 13.- Los establecimientos que fabriquen o elaboren productos veterinarios deberán contar con instalaciones, equipamiento y documentación acorde con la guía sobre Buenas Prácticas de Manufacturas para la fabricación de productos farmacéuticos que se establezcan en la Norma Comunitaria. En tanto se adopte dicha norma, se sujetarán a lo

establecido en las legislaciones nacionales y de no existir estas últimas, se sujetarán a la guía mas actualizada sobre Buenas Prácticas de Manufacturas para la fabricación de productos farmacéuticos del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, o las que recomiende específicamente para tal efecto la Oficina Internacional de Epizootias, para las diversas fases de producción, envasado y control de los productos y reunir las siguientes condiciones:

SUBCAPITULO I REQUISITOS ESPECIFICOS PARA EL REGISTRO DE ESTABLECIMIENTOS FABRICANTES DE PRODUCTOS VETERINARIOS FARMACOLOGICOS

Artículo 19.- Además de los requisitos indicados en el Capítulo II del Título II, los establecimientos que fabriquen o manipulen productos farmacológicos inyectables u otros que exijan condiciones asépticas de preparación, deberán estar provistos de cámaras o salas especialmente destinadas a esta finalidad. En este sentido, las cámaras o salas deberán ser independientes y los pisos, paredes y techos estarán contruidos de manera que sean de fácil limpieza y desinfección y así mantengan la higiene adecuada a la finalidad que se propone.

TITULO III REQUISITOS PARA EL REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS VETERINARIOS

CAPITULO I REQUISITOS GENERALES PARA EL REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS VETERINARIOS.

2.5. DEFINICIONES CONCEPTUALES

1. Cinética Química (CHANG, Raymond, Química): Estudia la velocidad con que se lleva a cabo una reacción.
2. Energía de activación (LEVINE, Iván N, Fisicoquímica, 2004): Es la energía necesaria para que se produzca una reacción.
3. Velocidad de reacción (BUBERT SOTO, Cinética Química 2001): Es el cambio en la concentración de un reactivo o de un producto con respecto al tiempo.
4. Estabilidad: Es la capacidad que tiene una forma farmacéutica, en un sistema de envase y cierre para mantenerse dentro de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas, durante el tiempo de validez del producto
5. Inestabilidad Física

Se produce cuando se alteran las características físicas del medicamento.
6. Inestabilidad Química: Produce la degradación del p.a. a través de reacciones químicas.
7. t_{90} (Osorio Pérez, 2001): Es el tiempo para que la concentración de fármaco en el medicamento descienda hasta el 90% de la concentración inicial.
8. t_{50} : Es el tiempo necesario para que la concentración de p.a se reduzca a la mitad.
9. Estudio isotérmico: Determina la degradación de un p.a cuando se somete a una muestra a varias temperaturas durante un intervalo de tiempo.
10. Estudio no isotérmico: Determina la degradación de un p.a cuando se somete a una sola muestra a diferentes temperaturas en un solo intervalo de tiempo.
11. Incompatibilidades: Se producen cuando dos componentes de la formulación reaccionan generando una modificación de las propiedades físicas y químicas del medicamento.
12. Temperatura t_p : Parámetro físico que acelera la velocidad de reacción.

13. pH: Factor que puede modificar o alterar la estabilidad del fármaco dependiendo de la zona de contacto en el organismo.
14. Periodo de vida útil: Es el tiempo transcurrido desde la elaboración del medicamento hasta que ya no cumple con las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas establecidas en la farmacopea oficial.
16. Fecha de caducidad: Es la fecha límite hasta cuándo se puede consumir un producto.
17. Antibiótico. Es una sustancia secretada por un microorganismo, que tiene la capacidad de afectar a otros microorganismos.
18. Bacteriostático. Si impide el crecimiento de los gérmenes.
19. Bactericida. Si destruye, mata a los microorganismos.
20. Aminglicósido. Son antibióticos bactericidas que actúan a nivel de ribosomas en el subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana.
21. Volumen de recarga o llenado de la jeringuilla. Es el volumen de llenado de una jeringuilla en un tiempo de 15 segundos.
22. -Sinergismo: Es el aumento de la acción farmacológica de una droga por el empleo de otra. Se dice que el sinergismo es de suma cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos drogas es igual a la suma de sus efectos individuales.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 Ubicación

El presente trabajo de grado se realizó en los laboratorios de la empresa FARBIOVET S.A. ubicado en el sector Lomas de la Concepción de la parroquia de Alangasí y en el laboratorio de Química Analítica Instrumental ubicado en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador.

3.2. Tipo de Investigación

Experimental y Bibliográfica.

Experimental.- La investigación se realizó de forma experimental, ya que a la Suspensión Parenteral se le identificó el problema y se manipularon sus componentes (agente suspensor) con el fin de obtener un producto estable.

Bibliográfica.-

Se realizó una investigación Bibliográfica, para lograr el objetivo.

Revisión en la información documentada de los lotes problema.

3.3. Población y Muestra

Lotes elaborados

3.4. Diseño experimental

El presente trabajo se divide en tres etapas de Investigación

Como diseño experimental para esta investigación se utilizó un diseño completamente al azar, con su respectivo análisis de varianza (ADEVA), el muestreo aplicado a cada población es de tipo aleatorio simple, y la prueba de Tukey 5% de 3 tratamientos con 5 repeticiones de los Controles Físico- Químicos.

3.4.1. Etapa uno de la investigación.

Identificación de los problemas de la suspensión comercial “Z Pen “.

Reformulación y Elaboración de 3 Lotes de suspensión de penicilinas y el aminoglicosido variando la Concentración de agente suspensor gel de $(Al(OH)_3)$.

Formulación problema		
COMPONENTES	CLASIFICACIÓN	FUNCIÓN
Estreptomicina	principio activo	Antibiótico Aminglicósido
Penicilina procaínica	principio activo	Antibiótico betalactamico
Penicilina benzatinica	principio activo	Antibiótico betalactamico
CMC	Excipiente	Agente Suspensor
Sorbitol	Excipiente	Agente Suspensor
Simeticona	Excipiente	Estabilizador de los p.a
Sulfoxilato de sodio	Excipiente	Antioxidante
formaldehido		
Propilparabenos	Excipiente	Conservante
Metilparabenos	Excipiente	Conservante
EDTA	Excipiente	Antioxidante
Propilenglicol	Excipiente	Vehículo secundario
Agua c.s.p.	Excipiente	Vehículo Principal

Figura 3.1. Formulación problema



FÓRMULA CUALITATIVA DE LA REFORMULACIÓN PROPUESTA:

Reformulación propuesta		
COMPONENTES	CLASIFICACIÓN	FUNCIÓN
Estreptomicina	principio activo	Antibiótico aminoglicosido
Penicilina procainica	principio activo	Antibiótico betalactamico
Penicilina benzatinica	principio activo	Antibiótico betalactamico
Gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$	Excipiente	Agente Suspensor
Sulfoxilato de sodio formaldehido	Excipiente	Antioxidante
Propilparabenos	Excipiente	Conservante
Metilparabenos	Excipiente	Conservante
EDTA	Excipiente	Antioxidante
Propilenglicol	Excipiente	Vehículo secundario
Agua c.s.p.	Excipiente	Vehículo Principal

Figura 3.2 Reformulación propuesta



Figura 3.2. Estabilidad Física de la reformulación a una concentración del 60% de Gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$

FÓRMULA UNITARIA DE LAS SUSPENSIONES REFORMULADAS

INGREDIENTES	FORMULACIONES					
	A (L1C1)		B (L2C2)		C(L3C3)	
	%	unid	%	unid	%	unid
ESTREPTOMICINA	20	g	20	g	20	g
PENICILINA PROCAINICA	11,6	g	11,6	g	11,6	g
PENICILINA BENZATINICA	8,6	g	8,6	g	8,6	g
GEL DE (AL(OH)3)	50	ml	60	ml	70	ml
SULFOXILATO DE SODIO	0,25	g	0,25	g	0,25	g
FORMALDEHIDO						
PROPIl PARABENOS	0,05	g	0,05	g	0,05	g
METIL PARABENOS	0,1	g	0,1	g	0,1	g
EDTA	0,01	g	0,01	g	0,01	g
PROPILENGLICOL	5	ml	5	ml	5	ml
AGUA c.s.p.	100	ml	100	ml	100	ml

3.4.2. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS ANALÍTICOS

El presente proyecto de Investigación, se basa en los Métodos que describen las Farmacopeas, para los principios activos (Penicilinas y Aminoglicosido) en suspensión parenteral.

INSTRUMENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

EQUIPOS

Cromatógrafo líquido de alta resolución HPLC

Estufa climática

Balanza Analítica

MATERIALES DE VIDRIO

Erlenmeyers

Balones aforados

Pipetas volumétricas

Vasos de Precipitación

Frascos de Vidrio

MATERIAL ACONDICIONANTE

Guantes Quirúrgicos

Papel aluminio

Pera de Succión

REACTIVOS

Acetonitrilo, Agua Destilada

Penicilina G Benzatinica, Penicilina G Procaínica, Estreptomicina

Fosfato monobásico de potasio KH_2PO_4 0.05 M.

Agar de Soya Trypticaseina (Medio de Cultivo)

Caldo de Soya Trypticaseina. (Medio de Cultivo)

3.4.3. Etapa dos de la investigación.

Se realizó en los lotes elaborados Ensayos Organolépticos, Controles físico- químicos y microbiológicos a las suspensiones reformuladas.

3.4.3.1. CONTROL EN PROCESOS Y PRODUCTO TERMINADO:

3.4.3.2. ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS:

Se basa en la apariencia visual como la uniformidad de color, ya que si observamos que existe un cambio de color quiere decir que existe degradación de los principios activos.

Los controles visuales en las suspensiones juegan un papel muy importante ya que podemos observar la cantidad de Sedimento formado, y si existe o no una fácil resuspensión al agitar la misma.

Los ensayos a analizar son:

Color.- Que mantenga su coloración característica durante su vida útil.

Olor.- El Olor debe ser el característico.

Aspecto

3.4.3.3. ENSAYOS FÍSICOS:

pH

Este ensayo se lo realiza empleando un pH metro METROHM modelo 691



El Control de pH estabilizado es muy importante para que sus valores se mantengan dentro de los límites aceptables para administración parenteral a lo largo del tiempo.

El intervalo de pH para la formulación de la suspensión de la invención está desde aproximadamente pH 4,0 hasta aproximadamente pH 10,0

Se toman muestras de la suspensión y se procede a medir el pH a tiempo 0, 30, 60 y a 90 días, utilizando el pH metro ya calibrado.

Resuspensión.- Para esta determinación se aplica movimientos normalizados de bamboleo, de alrededor de 90°, de la suspensión que contiene el sedimento. Técnicamente, se mide el tiempo o el número de movimientos de bamboleo que son necesarios para que el sedimento quede completamente redispersado.

Tomamos la suspensiones agitamos y mediante observación se evidencia si hay o no resuspensión fácil.

Índice de sedimentación

Se lo realiza mediante el uso de una probeta.

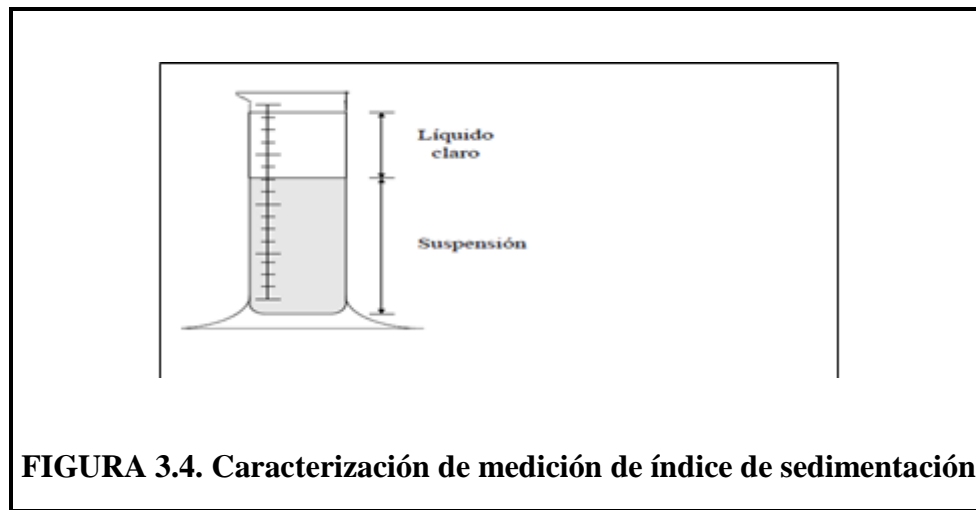


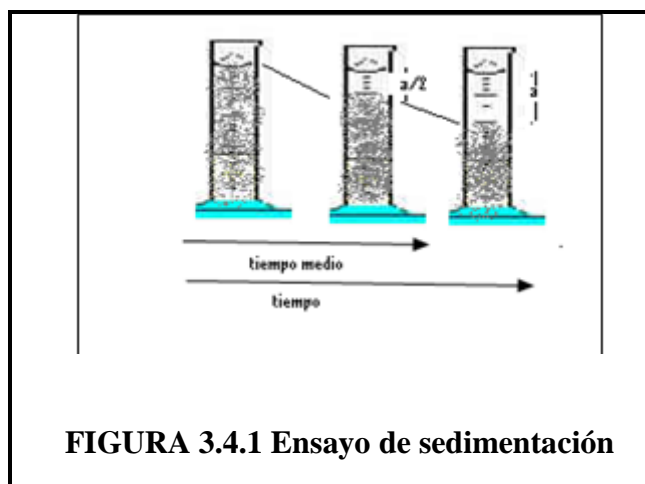
FIGURA 3.4. Caracterización de medición de índice de sedimentación

Colocamos la suspensión en una probeta y observamos el volumen de sedimentación y el comportamiento de la Sedimentación, como si hay o no compactación esto se lo hace 24 horas después de su fabricación.

ENSAYO DE SEDIMENTACIÓN (BORNSCHEIN, 1979).- Para la caracterización de suspensiones sirve el ensayo o análisis de sedimentación con el que puede determinarse la clase de magnitudes de grano de una suspensión.

VOLUMEN DE SEDIMENTO, TIEMPO MEDIO DE SEDIMENTACIÓN (BORNSCHEIN, 1979).- Se evalúa midiéndolo en una probeta graduada tras haber terminado el proceso de sedimentación.

COEFICIENTE DE SUSPENSIÓN (BORNSCHEIN, 1979).- Determinación del Coeficiente de Sedimentación (SQ) se consiguen también datos sobre la estabilidad de las suspensiones. Este cociente se obtiene a partir de la relación entre el volumen de sedimento (SV) y el volumen total (GV) considerando el tiempo (t).



$$SQ_t = SV/GV$$

Para este fin se utilizan probetas graduadas. El coeficiente de suspensión deberá ser muy próximo a uno.

Viscosidad aparente.- Mediante la utilización de un viscosímetro BROOKFIELD

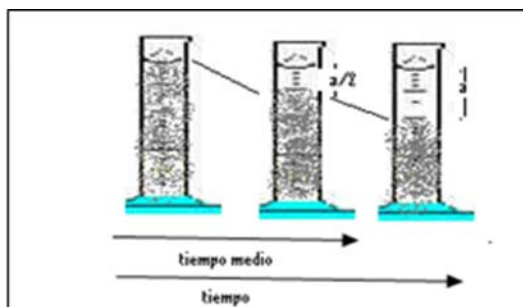


Figura 3.4.2. Ensayo de sedimentación

Este ensayo determinara si la viscosidad de la suspensión se encuentra dentro del intervalo para la suspensión, y nos permite saber a qué valor de viscosidad la suspensión favorece la redispersabilidad de la preparación.

Volumen de Recarga.- Con el uso de una jeringuilla y un cronómetro.

Este ensayo nos permite conocer la fluidez de la suspensión y la facilidad de recarga en la jeringuilla de la misma.



Figura 3.5. Ensayo de volumen de recarga

Para lo cual se inyecta una jeringuilla de 3 ml llena de aire al vial que contiene la suspensión se espera 15 segundos luego sacamos la jeringuilla y medimos que cantidad de suspensión se cargó en la misma.

3.4.3.4. ENSAYOS QUÍMICOS:

Identificación de los principios Activos (Penicilina Benzatinica, Penicilina Procaínica, Estreptomicina). Valoración de los principios Activos (Penicilina Benzatinica, Penicilina Procaínica, Estreptomicina), (VER ANEXO 4 DETERMINACIÓN DE PENICILINAS G PROCAINICA Y BENZATINICA Y ESTREPTOMICINA, metodología de CESAL)

3.4.3.5. CONTROL MICROBIOLÓGICO

El control microbiológico se realizará en el producto terminado.

Por ser un producto de uso parenteral debe pasar la prueba de esterilidad de acuerdo a lo que indica la farmacopea USP 32.

Para conocer la metodología a realizar (VER ANEXO 5 PRUEBA DE ESTERILIDAD)

Los resultados se los reporta como indica el gráfico 12

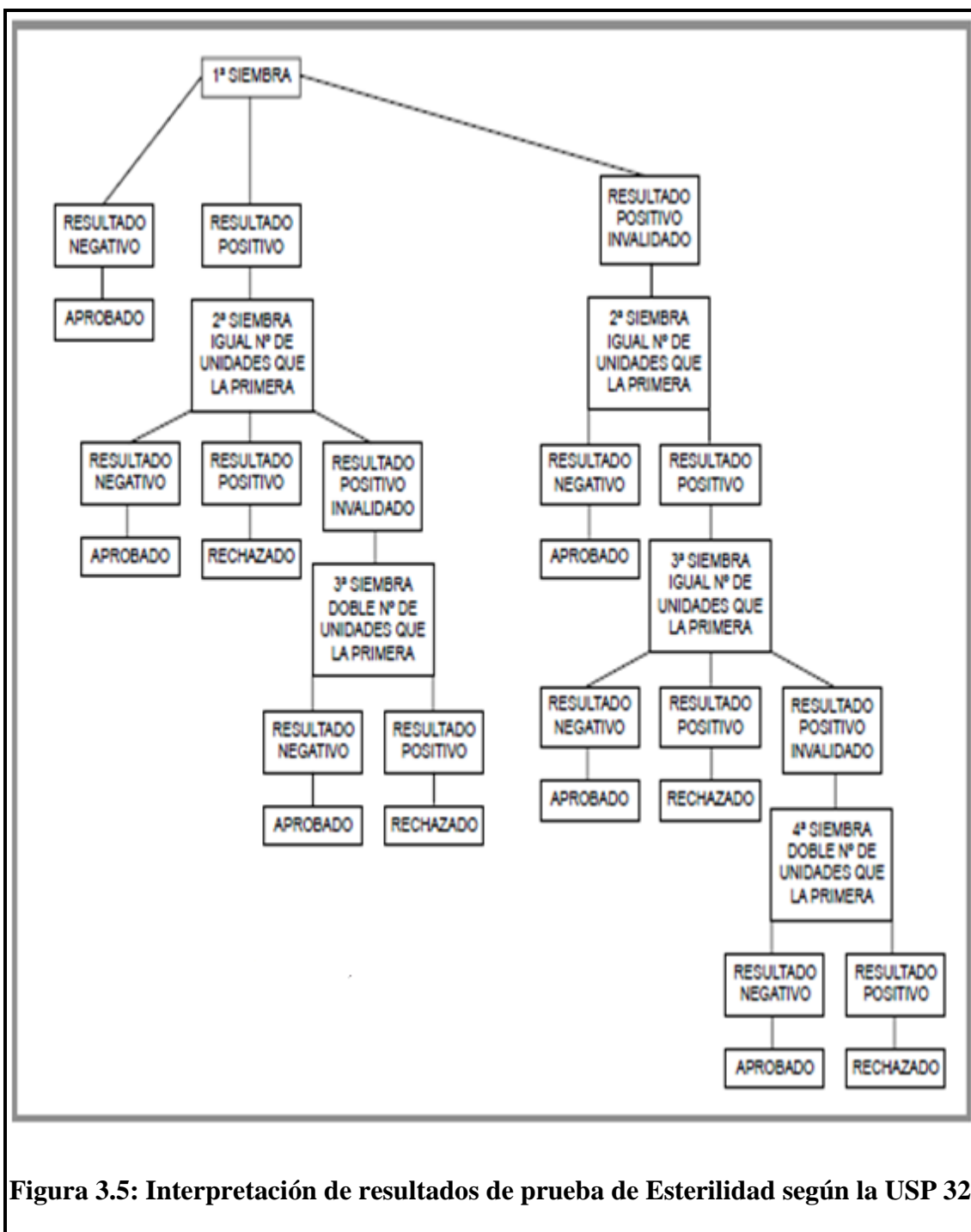


Figura 3.5: Interpretación de resultados de prueba de Esterilidad según la USP 32

3.4.5. Etapa tres de la investigación.

Se realizó estudios de Estabilidad a las suspensiones reformuladas.

3.4.5.1. Estudio de Estabilidad Acelerada

Se los realiza en el producto terminado, por el Método de Poppe.

El Método de Poppe es una variación del método de Arrhenius, es más práctico y seguro, se basa en establecer tablas de contingencia y graficas de % de degradación en función del inverso de la Temperatura, tomando en cuenta las energías de activación usuales que degradan a los fármacos.

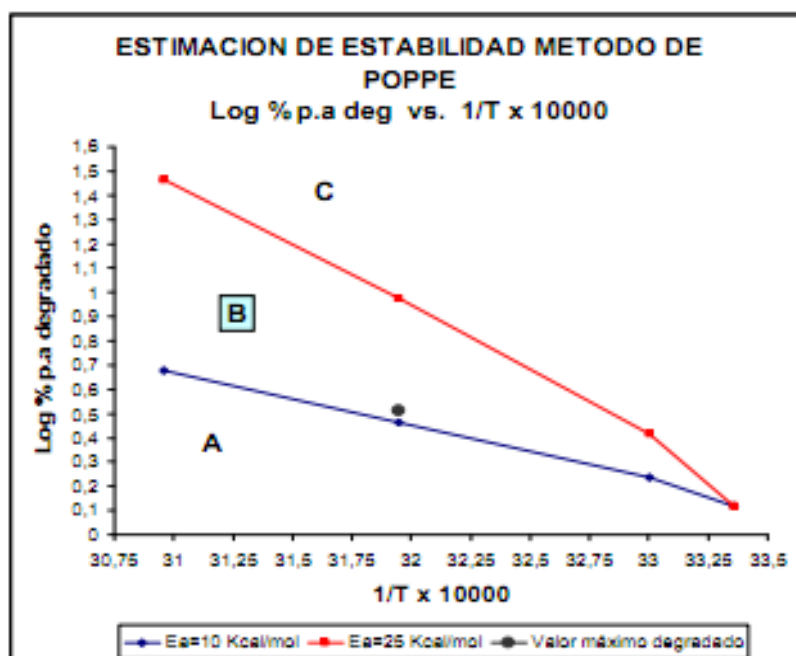


Figura 3.6: Log % padeg vs $1/T \times 10000$

Si el valor del porcentaje degradado se encuentra en el área A tiene alta probabilidad que el período de vida útil sea mayor a 2 años.

Si el valor del porcentaje degradado se encuentra en el área B tiene alta probabilidad que el período de vida útil sea igual a 2 años.

Si el valor del porcentaje degradado se encuentra en el área C tiene alta probabilidad que el período de vida útil sea menor a 2 años.

3.4.6. Descripción de los tratamientos

Tabla 3.1 Variables y herramientas estadísticas

Variable Independiente	Variables dependientes
Concentración	Ph
Del	Resuspensión
Agente Suspensor	Índice de Sedimentación
	Viscosidad
	Volumen de recarga
	Identificación de p.a

Tabla 3.2 Nomenclatura y descripción de los tratamientos y Variables Correspondientes

TRATAMIENTOS	NOMENCLATURA	DESCRIPCIÓN (Variable dependiente)	VARIABLES INDEPENDIENTES
1	L1C1	Suspensión a Concentración1 (50% del agente suspensor)	Volumen de sedimentación (VS)
2	L2C2	Concentración 2 (60 % del agente suspensor)	Resuspensión (R)
3	L3C3	Concentración 3 (70 % del Agente Suspensor)	Viscosidad (V) pH (pH) Volumen de recarga (VR)

Nota: L1C1= Lote 1, concentración 1; L2C2= Lote 2, concentración 2; L3C3= Lote 3, concentración 3

TRATAMIENTOS		R1	R 2	R3	R4	R5
REPETICIONES						
T1	L1VS	L1VSR1	L1VSR2	L1VSR3	L1VSR4	L1VSR5
T2	L2VS	L2VSR1	L2VSR2	L2VSR3	L2VSR4	L2VSR5
T3	L3VS	L3VSR1	L3VSR2	L3VSR3	L3VSR4	L3VSR5

Nota: L = lote, T= tratamientos, R = repeticiones. Tratamientos (T) = 3 , Repeticiones (R) = 5

T/R	1	2	3	4	5	Σ	X
L1							
L2							
L3							
					Σ		
					X		

3.4.7. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los datos fueron obtenidos mediante la realización de los controles físicos, químicos, y microbiológicos a las muestras tomadas a las reformulaciones elaboradas a diferentes concentraciones del agente suspensor, usando procedimientos y técnicas especificadas en la Farmacopea Oficial.

INFORMACIÓN PARA LA COMPRA DE LA MATERIA PRIMA

Tabla 3.3 Materia prima

MATERIA PRIMA	CÓDIGO	CANTIDAD	ESPECIFICACIONES	OBSERVACIONES
Estreptomicina	PA150	20 mg	Polvo fino de color blanco.	SCHOLAR
Penicilina procainica	PA280	11,6 mg	Polvo fino de color blanco.	LILY
Penicilina benzatinica	PA276	8,6 mg	Polvo fino de color blanco.	SANDER
Gel de (Al(OH)3)	N/A	70, 60,50 ml	Líquido gelatinoso blanquecino	N/A
Sulfoxilato de sodio formaldehido	EX089	0,25 mg	Cristales blancos.	GONMISOL
P. parabenos	EX155	0,05 mg	Polvo blanco	MENUQUIM
M. parabenos	EX111	0,1 mg	Polvo blanco	SHILER
EDTA	EX081	0,01 mg	Polvo blanco	CASA DE LOS QUÍMICOS
Propilenglicol	EX153	5 ml	Líquido viscoso.	DISAM
AGUA c.s.p.	EX015	100 ml	Líquido transparente	FARBIOVET

CAPITULO IV

4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

LOTE NÚMERO 1

Tabla 4.1 FORMULACIÓN A

INGREDIENTES		FORMULACIÓN	
		A (L1C1)	
		%	Unidades
ESTREPTOMICINA		20	g
PENICILINA PROCAINICA		11,6	g
PENICILINA BENZATINICA		8,6	g
REHIDRAGEL		50	ml
SULFOXILATO	DE SODIO	0,25	g
FORMALDEHIDO			
PROPIL PARABENOS		0,05	g
METIL PARABENOS		0,1	g
EDTA		0,01	g
PROPILENGLICOL		5	ml
AGUA c.s.p.		100	ml

ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS

COLOR	Blanco
ASPECTO	Suspensión

Tabla 4.2 pH

Límite de aceptación: 5-8

Valores de pH muestra A (L1C1)								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	x
Repeticiones								
Muestra tiempo 0		7,3	7,5	7,4	7,6	7,3	37,1	7,42
Muestra tiempo 30		7	7	7	7	7	35	7
Muestra tiempo 60		6,7	7	6,5	7	6,5	33,7	6,74
Muestra tiempo 90		6	6	6	6	6	30	6

Tabla 4.3 Resuspensión

Fácil = Resuspensión fácil al agitar realizando uno o dos movimiento de 90°.

Resuspensión, MUESTRA A (L1C1)							
Muestra	Parámetro		Resultados				
	Analizado		1	2	3	4	5
M t0	Capacidad	de	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
M t30	Resuspenderse		Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
M t60			Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
M t90			Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil

Volumen de sedimentación

Tabla 4.4 Datos de Volumen de sedimentación, muestra A (L1C1)

Volumen de sedimentación									
Muestras	día 1	día 2	día 3	día 4	día 5	día 7	día 14	coeficiente de sedimentación	
M t0	0	0	0	0	90	89	89	0.89	
M t30	0	0	0	0	88	88	88	0.88	
M t60	0	0	0	0	88	87	87	0.87	
M t90	0	0	0	0	88	87	87	0.87	

Cociente de suspensión $SQ_t = SV/GV$

SV = Volumen de sedimento

GV = Volumen total

$SQ_t = SV/GV$			
Muestra	SV	GV	SQ_t
M t0	100	89	0,89
M t30	100	88	0,88
M t60	100	87	0,87
M t90	100	87	0,87

Tabla 4.5 Viscosidad

Muestras/ Repeticiones	Valores de viscosidad, muestra A (L1C1) (centipoise)						
	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Muestra tiempo 0	410	410	409,5	409,8	409,6	2048,9	409,78
Muestra tiempo 30	400	400,5	400,3	400,5	400	2001,3	400,26
Muestra tiempo 60	390	389,6	389,6	400	389,6	1958,8	391,76
Muestra tiempo 90	380	380	379,9	379,6	380	1899,5	379,9

Tabla 4.6 Volumen de Recarga

V recarga	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Muestras							
Muestra tiempo 0	6	6	6	5,5	6	29,5	6
Muestra tiempo 30	6	6,2	5,8	6	6	30	6
Muestra tiempo 60	6	6	6	6	6	30	6
Muestra tiempo 90	6,2	6	6	6	6	30,2	6

ENSAYOS QUÍMICOS

IDENTIFICACIÓN Y VALORACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

PENICILINA PROCAINICA

PENICILINA BENZATINICA

PRODUCTO A ESTUDIO LOTE: 11-11-DD-11 T0

Detector: UV_Vis_Canal_1

No.	Ret. Time min	NOMBRE	Area mV	Height mV	Concentración g/100 mL
1	8.54	Penicilina Benzatínica	2511475	7704197	0.519
2	15.14	Penicilina Procaínica	574571	1578015	0.009

ESTREPTOMICINA

Nombre de la muestra: Producto estudio lote: 11-11-DD-11 T30

Tipo de inyección: unknown

Programa instrumental: Estreptomicina

Método de cuantificación: Estreptomicina

Fecha y hora de adquisición de datos: 15.11.11

Tiempo de corrida (min): 12.00

Producto estudio lote: 11-11-DD-11 T30

Detector: UV_Vis_Canal_1

No.	Ret. Time min	NOMBRE	Area mV	Height mV	Concentración g/100 mL
1	12.00	Estreptomicina	9000000	9000000	9.000

ESTÁNDAR

Nombre de la muestra: Estándar 3

Tipo de inyección: standard

Programa instrumental: Penicilinas

Método de cuantificación: Penicilinas

Fecha y hora de adquisición de datos: 16.11.11

Tiempo de corrida (min): 20.00

Estándar 3

Detector: UV_Vis_Canal_1

No.	Ret. Time min	NOMBRE	Area mV	Height mV	Concentración g/100 mL
1	6.54	Penicilina Benzatínica	2511475	7704197	0.519
2	15.14	Penicilina Procaínica	574571	1578015	0.009

Límite de Aceptación: No menos del 90.0 % y no más del 110 % de la Cantidad de p.a indicada.

Tabla 4.7 RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

PARÁMETRO ANALIZADO	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
IDENTIFICACIÓN DE LA PENICILINA PROCAINICA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN DE LA PENICILINA BENZATINICA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN DE LA ESTREPTOMICINA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
<hr/>		
VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO		
IDENTIFICACIÓN DE LA PENICILINA PROCAINICA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN DE LA PENICILINA BENZATINICA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN DE LA ESTREPTOMICINA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE

ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

Tabla 4.8 RESULTADOS DE LOS CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

MUESTRA A (L1C1)

Propiedades Nutritivas de los medios de cultivo

Ensayo→	Propiedades Nutritivas de los medios de Cultivo	Inhibición del crecimiento bacteriano
Medio de Cultivo	Crecimiento	Crecimiento
Día 1	+	+
Día 2	+	+
Día 3	+	+
Día 4	+	+
Día 5	+	+
Día 7	+	+

Prueba de esterilidad

Días de Ensayo	Crecimiento
Día 1	Negativo
Día 2	Negativo
Día 3	Negativo
Día 4	Negativo
Día 5	Negativo
Día 7	Negativo
Día 14	Negativo

Reporte

Parámetro	Especificación	Resultado	Método
Ensayo de Esterilidad	Ausencia de crecimiento a 14 días	Cumple con el ensayo de esterilidad	Directo

REPORTE DE CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO

NOMBRE:		MUESTRA A (L1C1)		
LOTE N°		DD – 1- 01 L1		
Presentación:		FRASCO 20 ml		
Fecha Elab. :		03 – Abril 2011		
ENSAYO	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA	RESULTADO	
ORGANOLEPTICOS				
ASPECTO	Suspensión	Interno FBV	Cumple	
ENSAYOS FÍSICOS				
Viscosidad	409,78 cp	Interno FBV	Cumple	
PH	7.4	Interno FBV	Cumple	
Volumen de llenado	20 ml + 5%	Interno FBV	20 ml	
ENSAYOS QUÍMICOS				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
penicilina Procaínica				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	95.4 %
Procaínica				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
penicilina Benzatínica				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	98.8 %
Benzatínica				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
Estreptomicina				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	96.9 %
Estreptomicina				
ENSAYOS MICROBIOLÓGICO				
ESTERILIDAD	Ausencia	total	de USP 32	Cumple
microorganismos				

Observaciones:

RESULTADO:

APROBADO ☐

RECHAZADO •

CUARENTENA •

Realizado por: P.O Revisado por: N.P

Fecha: 03/04/2011 Fecha: 05/04/2011

4.2. REPORTE DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1. NOMBRE: MUESTRA A (L1C1)

2. NOMBRE GENÉRICO: Penicilina Benzatínica, Penicilina Procaínica, Estreptomicona.

3. CLASIFICACIÓN: Antibiótico – Antiinflamatorio

4. FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión Inyectable

5. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR: FARBIOVET S.A.

6. FÓRMULA CUALI – CUANTITATIVA:

6.1. FÓRMULA CUALITATIVA

PRINCIPIOS ACTIVOS:

ESTREPTOMICINA

PENICILINA PROCAINICA

PENICILINA BENZATINICA

EXCIPIENTES:

REHIDRAGEL

SULFOXILATO DE SODIO FORMALDEHIDO

PROPIL PARABENOS

METIL PARABENOS

EDTA

PROPILENGLICOL

AGUA c.s.p.

6.2. FÓRMULA CUANTITATIVA

Cada 100 ml contiene: %

ESTREPTOMICINA 20 g

PENICILINA PROCAINICA 11,6 g

PENICILINA BENZATINICA 8,6 g

REHIDRAGEL 50 ml

SULFOXILATO DE SODIO FORMALDEHIDO 0,25 g

PROPIL PARABENOS 0,05 g

METIL PARABENOS 0,1 g

EDTA 0,01 g

PROPILENGLICOL 5 ml

AGUA c.s.p. 100 ml

7. TIPO DE ENVASE

7.1. Envase Primario: Frascos de vidrio transparente tipo II (vial) de 20ml.

7.2. Sistema de inviolabilidad: El sistema de inviolabilidad está formado de un tapón gris N° 810 de butilo, cuyo porcentaje de cenizas es de $60,10 \pm 2,0\%$ y un peso específico de $1,58 \pm 0,04$; cubierto por un casquillo de aluminio.

MÉTODO DE POPPE

Tabla 4.9 TABLAS DE CONTINGENCIA

°C	°K	10000/T	Ea=10Kca/mol		Ea=25Kcal/mol	
			% deg	log%deg	% deg	log%deg
25	298	33.56	1.31	0.1172	1.31	0.1172
30	303	33	1.72	0.2355	2.61	0.4166
40	313	31.95	2.92	0.4653	9.48	0.9768
50	323	30.96	4.74	0.6757	29.18	1.465

DATOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA ESTREPTOMICINA

T	°K	10000/T	%deg	log %deg
40	313	31.94	3.4	0.53147892

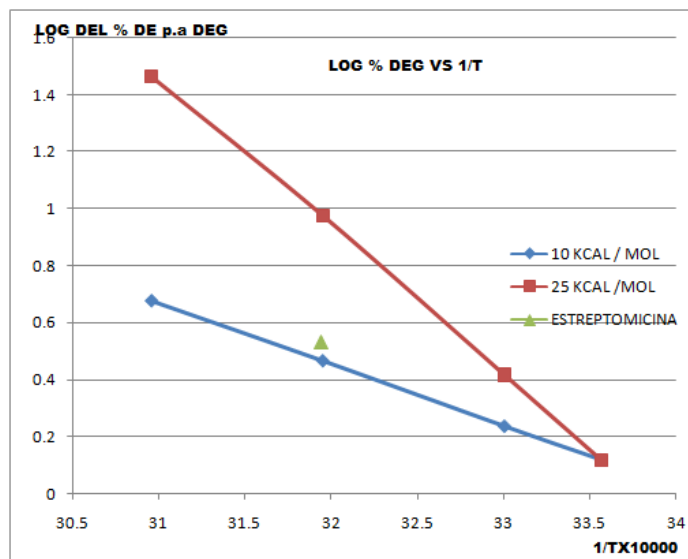


Figura 4.14: Grafica de resultados de Estabilidad Acelerada por método de Poppe de la formulación A (L1C1), que contiene el 50 % de gel $\text{Al}(\text{OH})_3$

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS: El punto de degradación de la estreptomicina en función del inverso de la temperatura cae en el área B lo que nos indica que la vida útil del producto es igual a 48 meses.

4.2 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS FORMULACIÓN B

LOTE NÚMERO 2

Tabla 4.10 FORMULACIÓN B

INGREDIENTES	FORMULACIONES	
	B (L2C2)	
	%	Unidades
ESTREPTOMICINA	20	g
PENICILINA PROCAINICA	11,6	g
PENICILINA BENZATINICA	8,6	g
REHIDRAGEL	60	ml
SULFOXILATO DE SODIO	0,25	g
FORMALDEHIDO		
PROPIL PARABENOS	0,05	g
METIL PARABENOS	0,1	g
EDTA	0,01	g
PROPILENGLICOL	5	ml
AGUA c.s.p.	100	ml

ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS

COLOR	Blanco
ASPECTO	Suspensión

ENSAYOS FISICOS

Tabla 4.11 Resultados de pH

Valores de pH muestra B (L2C2)									
Muestras		/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones									
Muestra 0	tiempo	8	7,5	7	7	8	37,5	7,5	
Muestra 30	tiempo	7	8	7	6,9	7	35,9	7,18	
Muestra 60	tiempo	7	7	6	7	6	33	6,6	
Muestra 90	tiempo	6	6	6	6	6	30	6	

Nota: Los límites de aceptación del pH óptimo van en un rango de 5-8

Tabla 4.12 Resultados de Resuspensión

Resuspensión muestra B (L2C2)						
Muestra	Parámetro	Resultados				
	Analizado					
		1	2	3	4	5
M t0	Capacidad de	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
M t30	Resuspenderse	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
M t60		Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
M t90		Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil

Nota: Fácil = Resuspensión fácil al agitar realizando uno o dos movimiento de 90°.

Volumen de sedimentación

Tabla 4.13 Datos de Volumen de sedimentación, muestra B (L2C2)

Volumen de sedimentación								
Muestras	día 1	día 2	día 3	día 4	día 5	día 7	día 14	coeficiente de sedimentación
M t0	0	0	0	0	89	88	88	0.88
M t30	0	0	0	0	86	86	86	0.94
M t60	0	0	0	0	85	85	85	0.94
M t90	0	0	0	0	85	85	85	0.92

Cociente de suspensión $SQ_t = SV/GV$

SV = Volumen de sedimento

GV = Volumen total

$SQ_t = SV/GV$

$SQ_t = SV/GV$			
Muestra	SV	GV	SQ_t
M t0	100	88	0,88
M t30	100	86	0,86
M t60	100	85	0,85
M t90	100	85	0,85

Tabla 4.14 Valores de viscosidad muestra B (L2C2)

Muestras /Repeticiones	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Muestra tiempo 0	360	360	355	360	361	1796	359,2
Muestra tiempo 30	357,5	358	357,5	356,9	357	1786,9	357,38
Muestra tiempo 60	355	350	352	352	355	1764	352,8
Muestra tiempo 90	349	350	349	348,5	350	1746,5	349,3

Nota: las unidades se encuentran en (centipoise)

Tabla 4.15 Volumen de Recarga

Repeticiones	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Muestras							
Muestratiempo 0	5.5	5.8	6	6	6	29.3	5.86
Muestratiempo 30	5.5	5.5	5.5	5.4	5.4	27.3	5.46
Muestratiempo 60	5.3	5.3	5.2	5	5	25.8	5.16
Muestratiempo 90	5	5	5	5	5	25	5

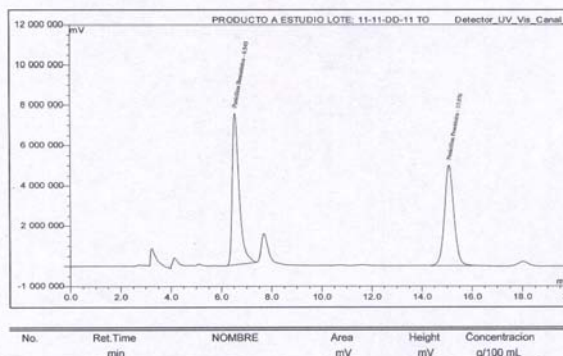
Nota: Los resultados muestran el Volumen de recarga o de llenado de la jeringuilla de 10 ml en un tiempo de 15 segundo

ENSAYOS QUÍMICOS

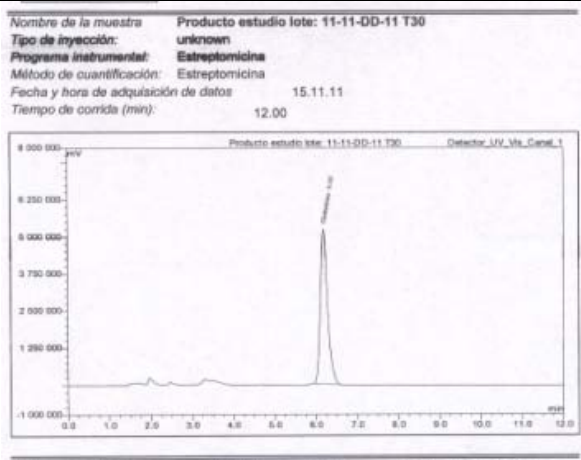
IDENTIFICACION Y VALORACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

PENICILINA PROCAINICA

PENICILINA BENZATINICA



ESTREPTOMICINA



ESTÁNDAR

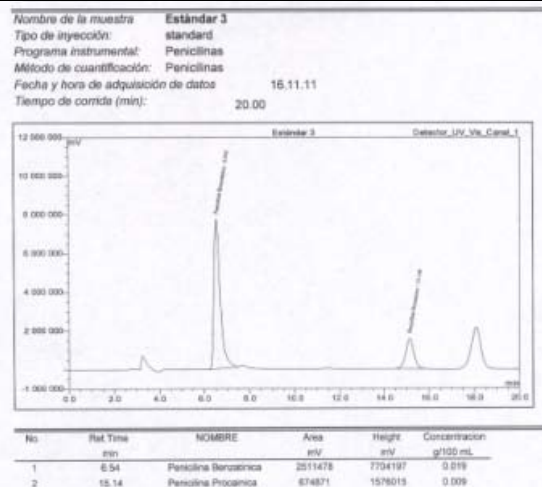


Tabla 4.16 RESULTADOS DE IDENTIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

PARÁMETRO ANALIZADO	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
IDENTIFICACION DE LA PENICILINA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
IDENTIFICACION DE LA BENZATINICA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
IDENTIFICACION DE LA ESTREPTOMICINA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO		
IDENTIFICACIÓN DE LA PENICILINA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN DE LA BENZATINICA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN DE LA ESTREPTOMICINA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE

ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

Tabla 4.17 RESULTADOS DE LOS CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

Propiedades Nutritivas de los medios de cultivo

Ensayo→		Propiedades Nutritivas de los medios de Cultivo	Inhibición del crecimiento bacteriano
Medio de Cultivo	Crecimiento		Crecimiento
Día 1		+	+
Día 2		+	+
Día 3		+	+
Día 4		+	+
Día 5		+	+
Día 7		+	+

Prueba de esterilidad

Días de Ensayo	Crecimiento
Día 1	Negativo
Día 2	Negativo
Día 3	Negativo
Día 4	Negativo
Día 5	Negativo
Día 7	Negativo
Día 14	Negativo

Reporte

Parámetro	Especificación	Resultado	Método
Ensayo de Esterilidad	Ausencia de crecimiento a 14 días	Cumple con el ensayo de esterilidad	Directo de

REPORTE DE CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO

NOMBRE:		MUESTRA B (L2C2)		
LOTE N°		DD – 1- 01 L2		
Presentación:		FRASCO 20 ml		
Fecha Elab. :		03 – Abril 2011		
ENSAYO	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA	RESULTADO	
ORGANOLEPTICOS				
ASPECTO	Suspensión	Interno FBV	Cumple	
ENSAYOS FÍSICOS				
Viscosidad	409,18 cp	Interno FBV	Cumple	
PH	7.4	Interno FBV	Cumple	
Volumen de llenado	20 ml + 5%	Interno FBV	20 ml	
ENSAYOS QUÍMICOS				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
penicilina Procaínica				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	95.4 %
Procaínica				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
penicilina Benzatínica				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	98.88 %
Benzatínica				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
Estreptomicina				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	96.5 %
Estreptomicina				
ENSAYOS MICROBIOLÓGICO				
ESTERILIDAD	Ausencia	total	de USP 32	Cumple
microorganismos				

Observaciones:

RESULTADO:

APROBADO ☐

RECHAZADO •

CUARENTENA •

Realizado por: P.O

Revisado por: N.P

Fecha : 03/04/2011

Fecha : 05/04/2011

REPORTE DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1. NOMBRE: MUESTRA B (L2C2)

2. NOMBRE GENÉRICO: Penicilina Procaínica, Penicilina Benzatínica

Estreptomicina.

3. CLASIFICACIÓN: Antibiótico – Antiinflamatorio

4. FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión Inyectable

5. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR: FARBIOVET S.A.

6. FÓRMULA CUALI – CUANTITATIVA:

6.1. FÓRMULA CUALITATIVA

PRINCIPIOS ACTIVOS:

ESTREPTOMICINA

PENICILINA PROCAÍNICA

PENICILINA BENZATÍNICA

EXCIPIENTES:

REHIDRAGEL

SULFOXILATO DE SODIO FORMALDEHIDO

PROPIL PARABENOS

METIL PARABENOS

EDTA

PROPILENGLICOL

AGUA c.s.p.

6.2. FÓRMULA CUANTITATIVA

Cada 100 ml contiene: %

ESTREPTOMICINA 20 g

PENICILINA PROCAINICA 11,6 g

PENICILINA BENZATINICA 8,6 g

REHIDRAGEL 60 ml

SULFOXILATO DE SODIO FORMALDEHIDO 0,25 g

PROPIL PARABENOS 0,05 g

METIL PARABENOS 0,1 g

EDTA 0,01 g

PROPILENGLICOL 5 ml

AGUA c.s.p. 100 ml

7. TIPO DE ENVASE

7.1. Envase Primario: Frascos de vidrio transparente tipo II (vial) de 20ml.

7.2. Sistema de inviolabilidad: El sistema de inviolabilidad esta formado de un tapón gris N° 810 de butilo, cuyo porcentaje de cenizas es de $60,10 \pm 2,0\%$ y un peso específico de $1,58 \pm 0,04$; cubierto por un casquillo de aluminio.

MÉTODO DE POPPE

Tabla 4.18: Tablas de contingencia del Método de Poppe

°C	°K	10000/T	Ea=10Kca/mol		Ea=25Kcal/mol	
			% deg	log%deg	% deg	log%deg
25	298	33.56	1.31	0.1172	1.31	0.1172
30	303	33	1.72	0.2355	2.61	0.4166
40	313	31.95	2.92	0.4653	9.48	0.9768
50	323	30.96	4.74	0.6757	29.18	1.465

DATOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA ESTREPTOMICINA

%deg		ESTREPTOMICINA		
	20° C	100-99.8	0.2	
	30 °C	100-99,3=	0.7	
	40° C	100 - 98.5=	1.5	MAYOR DEGRADACIÓN
T	°k	10000/T	%deg	log %deg
40	313	31.94	1.5	0.17609126

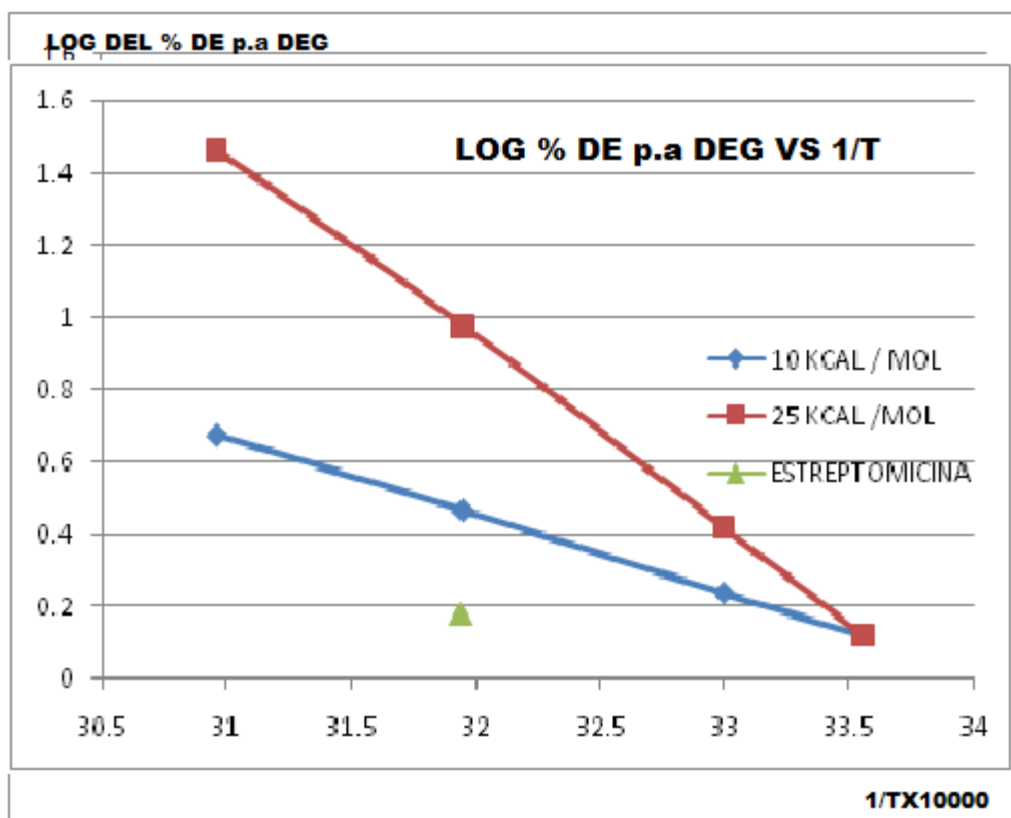


Figura15: Grafica de resultados de Estabilidad Acelerada por método de Poppe de la formulación B (L2C2), que contiene el 60 % de gel $\text{Al}(\text{OH})_3$

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS: Según el FIGURA La vida útil del producto es Mayor a 48 meses, ya que el % de degradación de la estreptomicina en función del inverso de la temperatura cae en el área A.

Tabla 4.19 FORMULA UNITARIA FORMULACIÓN C

INGREDIENTES	FORMULACIÓN C	
	(L3C3)	
	%	Unidades
ESTREPTOMICINA	20	g
PENICILINA PROCAINICA	11.6	g
PENICILINA BENZATINICA	8,6	g
REHIDRAGEL	70	ml
SULFOXILATO DE SODIO	0,25	g
FORMALDEHIDO		
PROPIL PARABENOS	0,05	g
METIL PARABENOS	0,1	g
EDTA	0,01	g
PROPILENGLICOL	5	ml
AGUA c.s.p.	100	ml

ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS

COLOR	Blanco
ASPECTO	Suspensión

ENSAYOS FÍSICOS

Tabla 4.20 Resultados de pH obtenidos de la formulación C (L3C3)

Valores de pH muestra C (L3C3)								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
Muestra 0	tiempo	8	8	8	8	8	40	8
Muestra 30	tiempo	8	8	8	8	8	40	8
Muestra 60	tiempo	7	6	7	7	6	33	6.6
Muestra 90	tiempo	6.4	6.3	7	6.5	6.5	32.7	6.54

Tabla 4.21 Resuspensión

Resuspensión muestra C (L3C3)							
Muestra	Parámetro Analizado	Resultados					
		1	2	3	4	5	
M t0	Capacidad de Resuspenderse	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	
M t30		Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	
M t60		Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	
M t90		Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	

Nota: Fácil = Resuspensión fácil al agitar realizando uno o dos movimiento de 90°, en menos de cinco minutos

Tabla 4.22 Volumen de sedimentación

Datos de Volumen de sedimentación, muestra A (L1C1)								
Muestras	día 1	día 2	día 3	día 4	día 5	día 7	día 14	coeficiente de sedimentación
M t0	0	0	0	0	90	89	89	0.89
M t30	0	0	0	0	88	88	88	0.88
M t60	0	0	0	0	88	87	87	0.87
M t90	0	0	0	0	88	87	87	0.87

Cociente de suspensión $SQ_t = SV/GV$

SV = Volumen de sedimento

GV = Volumen total

$SQ_t = SV/GV$			
Muestra	SV	GV	SQ_t
M t0	100	89	0,89
M t30	100	88	0,88
M t60	100	87	0,87
M t90	100	87	0,87

$SQ_t = SV/GV$

Tabla 4.24 Volumen de recarga

Repeticiones		1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Muestras								
Muestra tiempo 0		4,5	4,8	4	4,5	4	21,8	4,36
Muestra tiempo 30		4,8	4,5	4,5	4,5	4	22,3	4,46
Muestra tiempo 60		4	4	4	4	4	20	4
Muestra tiempo 90		4,2	4,2	4	4	4	20,4	4,08
						Σ	84,5	16,9
						\bar{X}	16,9	4,225

Nota: Los resultados indican el Volumen de recarga o de llenado de la jeringuilla de 10 ml en un tiempo de 15 segundos.

ENSAYOS QUÍMICOS

IDENTIFICACION Y VALORACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

PENICILINA PROCAINICA

PENICILINA BENZATINICA

No.	Ret. Time min	NOMBRE	Area mV	Height mV	Concentración g/100 mL
1	6.54	Penicilina Benzatinica	2511478	7704197	0.019
2	15.14	Penicilina Procainica	874871	1976015	0.006

ESTREPTOMICINA

Nombre de la muestra: Producto estudio lote: 11-11-DD-11 T30
Tipo de inyección: unknown
Programa instrumental: Estreptomicina
Método de cuantificación: Estreptomicina
Fecha y hora de adquisición de datos: 15.11.11
Tiempo de corrida (min): 12.00

No.	Ret. Time min	NOMBRE	Area mV	Height mV	Concentración g/100 mL
1	6.00	Estreptomicina	5250000	6250000	0.019

ESTÁNDAR

Nombre de la muestra: Estándar 3
Tipo de inyección: standard
Programa instrumental: Penicilinas
Método de cuantificación: Penicilinas
Fecha y hora de adquisición de datos: 16.11.11
Tiempo de corrida (min): 20.00

No.	Ret. Time min	NOMBRE	Area mV	Height mV	Concentración g/100 mL
1	6.54	Penicilina Benzatinica	2511478	7704197	0.019
2	15.14	Penicilina Procainica	874871	1976015	0.006

Nota: Límite de Aceptación: No menos del 90.0 % y no más del 110 % de la Cantidad de p.a indicada.

**Tabla 4.25 RESULTADOS DE IDENTIFICACION DE LOS PRINCIPIOS
ACTIVOS**

PARÁMETRO ANALIZADO	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
IDENTIFICACION DE LA PENICILINA PROCAINICA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
IDENTIFICACION DE LA PENICILINA BENZATINICA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
IDENTIFICACION DE LA ESTREPTOMICINA	El tiempo de retención de la Muestra corresponde al tiempo de retención del estándar	CUMPLE
VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO		
IDENTIFICACION DE LA PENICILINA PROCAINICA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
IDENTIFICACION DE LA PENICILINA BENZATINICA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
IDENTIFICACION DE LA ESTREPTOMICINA	Limite de aceptación entre 90 -110 de la cantidad de principio activo indicada	CUMPLE
ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS		

4.3.7 RESULTADOS DE LOS CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

Propiedades Nutritivas de los medios de cultivo

Ensayo→		Propiedades Nutritivas de los medios de Cultivo		Inhibición del crecimiento bacteriano
Medio de Cultivo		Crecimiento		Crecimiento
Día 1		+		+
Día 2		+		+
Día 3		+		+
Día 4		+		+
Día 5		+		+
Día 7		+		+

Prueba de esterilidad

Días de Ensayo	Crecimiento
Día 1	Negativo
Día 2	Negativo
Día 3	Negativo
Día 4	Negativo
Día 5	Negativo
Día 7	Negativo
Día 14	Negativo

Reporte

Parámetro	Especificación	Resultado	Método
Ensayo de Esterilidad	Ausencia de crecimiento a 14 días	Cumple con el ensayo de esterilidad	Directo de

REPORTE DE CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO

NOMBRE:		muestra C (L3C3)		
LOTE N°		DD – 1- 01 L1		
Presentación:		FRASCO 20 ml		
Fecha Elab. :		03 – Abril 2011		
ENSAYO	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA	RESULTADO	
ORGANOLEPTICOS				
ASPECTO	Suspensión	Interno FBV	Cumple	
ENSAYOS FÍSICOS				
Viscosidad	323 cp	Interno FBV	Cumple	
PH	8	Interno FBV	Cumple	
Volumen de llenado	20 ml + 5%	Interno FBV	20 ml	
ENSAYOS QUÍMICOS				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
penicilina Procaínica				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	103 %
Procaínica				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
penicilina Benzatínica				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	108 %
Benzatínica				
Identificación	de	Según estándar de referencia	Interno FBV	Cumple
Estreptomicina				
Valoración	de	90 – 110 % p/v	Interno FBV	99 %
Estreptomicina				
ENSAYOS MICROBIOLÓGICO				
ESTERILIDAD	Ausencia	total	de USP 32	Cumple
microorganismos				

Observaciones:

RESULTADO:

APROBADO ☐

RECHAZADO •

CUARENTENA •

Realizado por: P.O

Revisado por: N.P

Fecha : 03/04/2011

Fecha : 05/04/2011

REPORTE DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1. NOMBRE: MUESTRA C (L3C3)
2. NOMBRE GENÉRICO: Penicilina Benzatínica, Penicilina Procaínica, Estreptomicina.
3. CLASIFICACIÓN: Antibiótico.
4. FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión Inyectable
5. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR: FARBIOVET S.A.
6. FÓRMULA CUALI – CUANTITATIVA:

6.1. FÓRMULA CUALITATIVA

PRINCIPIOS ACTIVOS:

ESTREPTOMICINA

PENICILINA PROCAINICA

PENICILINA BENZATINICA

EXCIPIENTES:

REHIDRAGEL

SULFOXILATO DE SODIO FORMALDEHIDO

PROPIL PARABENOS

METIL PARABENOS

EDTA

PROPILENGLICOL

AGUA c.s.p.

6.2. FÓRMULA CUANTITATIVA

Cada 100 ml contiene:	%
ESTREPTOMICINA 20	g
PENICILINA PROCAINICA	11,6 g
PENICILINA BENZATINICA	8,6 g
REHIDRAGEL	70 ml
SULFOXILATO DE SODIO FORMALDEHIDO	0,25 g
PROPIL PARABENOS	0,05 g
METIL PARABENOS	0,1 g
EDTA	0,01 g
PROPILENGLICOL	5 ml
AGUA c.s.p.	100 ml

7. TIPO DE ENVASE

7.1. Envase Primario: Frascos de vidrio transparente tipo II (vial) de 20ml.

7.2. Sistema de inviolabilidad: El sistema de inviolabilidad está formado de un tapón gris N° 810 de butilo, cuyo porcentaje de cenizas es de $60,10 \pm 2,0\%$ y un peso específico de $1,58 \pm 0,04$; cubierto por un casquillo de aluminio.

MÉTODO DE POPPE

Tabla 4.28 tablas de contingencia para MÉTODO DE POPPE

°C	°K	10000/T	Ea=10Kca/mol		Ea=25Kcal/mol	
			%	log%deg deg	% deg	log%deg
25	298	33.56	1.31	0.1172713	1.31	0.1172713
30	303	33	1.72	0.23552845	2.61	0.41664051
40	313	31.95	2.92	0.46538285	9.48	0.97680834
50	323	30.96	4.74	0.67577834	29.18	1.46508529

DATOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA ESTREPTOMICINA

%deg ESTREPTOMICINA

20° C 100-99.24= 0.76

30 °C 100-99,01= 0.99

40° C 100 - 98,7 = 1.3 MAYOR DEGRADACIÓN

T	°k	10000/T	%deg	log %deg
40	313	31.94	1.3	0.11394335

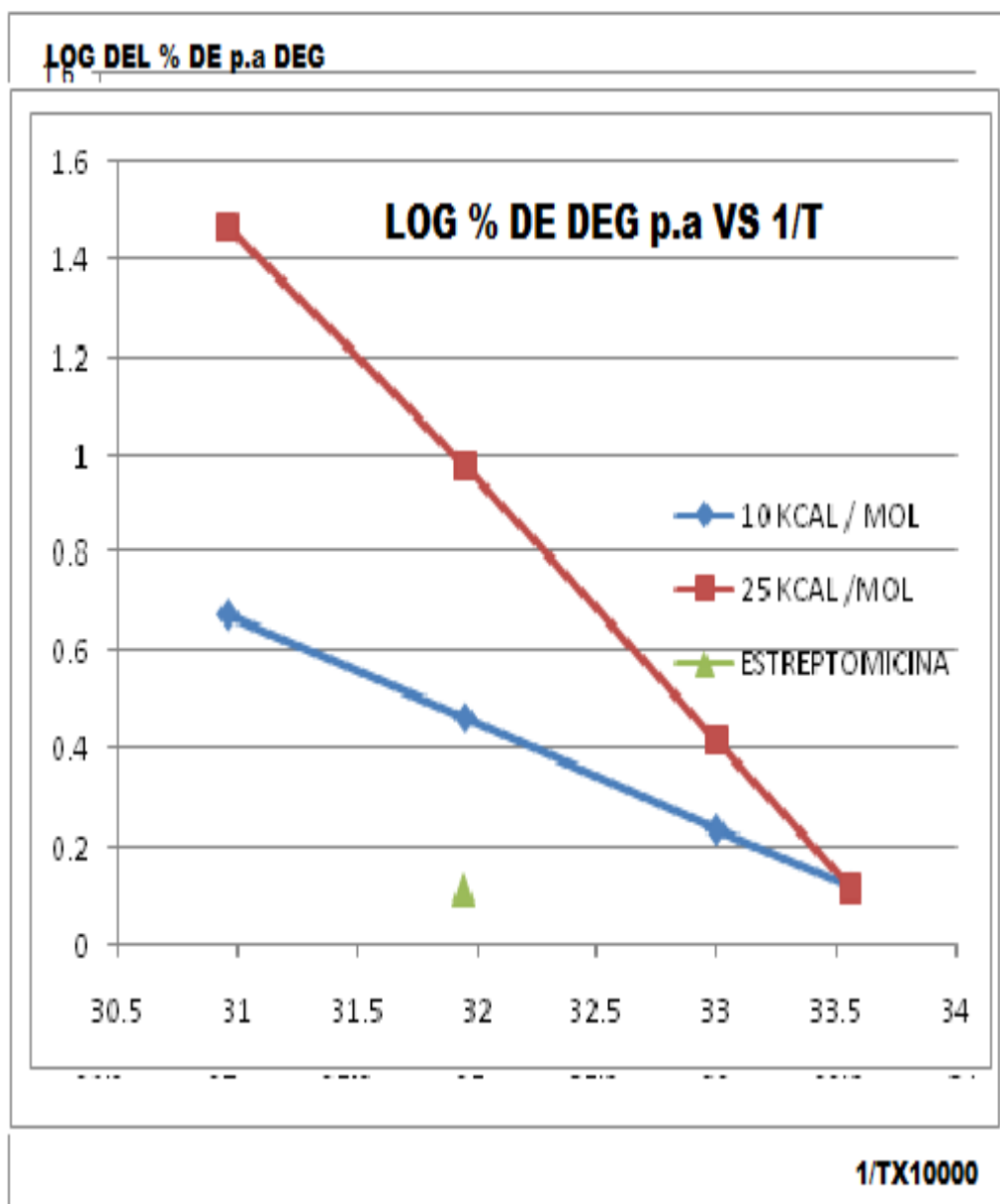


Figura 16: Resultados de Estabilidad Acelerada por método de Poppe de la formulación C (L3C3), que contiene el 70 % de gel $\text{Al}(\text{OH})_3$

INTERPRETACION DE RESULTADOS: Como se puede observar en la grafica el punto de color verde que corresponde al porcentaje de degradación de la Estreptomicina con respecto al inverso de la temperatura, la misma que se localiza en el área A, lo que nos indica que la vida útil del producto es Mayor a 48 meses.

4.3. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS FORMULA C

LOTE NÚMERO 3

ANALISIS ESTADISTICO

ESTABILIDAD t 0 días

Valores de PH								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		8	8	8	8	8	40	8
L2C2		8	7.5	7	7	8	37.5	7.5
L1C1		7.3	7.5	7.4	7.6	7.3	37.1	7.42
						Σ	114.6	22.92
						\bar{x}	22.92	7.64
Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C								
Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C								

Calculo del factor de Correlación

$$F_c = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 875.544$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum xij^2 - F_c$$

$$SCT = 2.056$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 0.988$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 1.068$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	0.99	2	0.49	5.55	3.98	6.93
Error Experimental	1.07	12	0.09			
Total	2.06	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 3.90\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.133$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha = 5 \%$

$$VT = 3.08 \times 0.133$$

$$VT = 0.41$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.133	0.133
VT EXP	0.41	0.5

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	8 – 7.5	0.5	0.5	ns
	T3 vs T1	8 – 7.42	0.58	0.5	*
2	T2 vs T1	7.5- 7.42	0.08	0.5	ns

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores pH tomadas a t 0 se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T3 – T2 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

Los tratamientos T2 – T1 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

ESTABILIDAD t 30 DÍAS

Valores de PH							
Muestras / Repeticiones	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
L3C3	8	8	8	8	8	40	8
L2C2	7	8	7	6.9	7	35.9	7.18
L1C1	7	7	7	7	7	35	7.0
					Σ	110.9	22.18
					\bar{X}	22.18	7.39

Ho: formulación A = Formulaci3n B = Formulaci3n C

Ho: formulaci3n A \neq Formulaci3n B \neq Formulaci3n C

Calculo del factor de Correlaci3n

$$F_c = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 819.92$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum x^2 - F_c$$

$$SCT = 3.69$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\Sigma x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 2.84$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEEX = SCT - SCT$$

$$SCEEEX = 0.85$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	2.84	2	1.42	20.10	3.89	6.93
Error Experimental	0.85	12	0.07			
Total	3.69	14				

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S\bar{x} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S\bar{x} = 0.12$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S\bar{x}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 0.12$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77

$$VT = 0.45$$

SX	0.12	0.12
VT EXP	0.37	0.45

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T1	8 – 7.18	0.82	0.45	*
	T3 vs T1	8- 7	1	0.45	*
2	T2 vs T1	7.18 - 7	0.18	0.45	Ns

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores pH tomadas a t 30 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T2 – T1 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

ESTABILIDAD t 60 días

Valores de PH								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		7	6	7	7	6	33	6.6
L2C2		7	7	6	7	6	33	6.6
L1C1		6.7	7	6.5	7	6.5	33.7	6.74
						Σ	99.7	19.94
						\bar{X}	19.94	6.65

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$F_c = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 662.7$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum Xij^2 - F_c$$

$$SCT = 2.72$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 0.065$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCBEX = SCT - SCt$$

$$SCBEX = 2.65$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	0.07	2	0.03	0.15	3.89	6.93
Error	2.65	12	0.22			
Experimental						
Total	2.72	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 7.07$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S\bar{x} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S\bar{x} = 0.21$$

$$VT = \left[\left(\frac{P}{f} \right) \alpha \right] S\bar{x}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.08 \times 0.21$$

$$VT = 0.64$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.21	0.21
VT EXP	0.64	0.79

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T2	6.74 – 6.6	0.14	0.79	Ns
	T1vs T3	6.74 – 6.6	0.14	0.79	Ns
2	T2 vs T3	6.6 – 6.6	0	0.79	Ns

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores pH tomadas a t 60 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T1- T2 – T3 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

ESTABILIDAD t 90 días

Valores de PH								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		6.4	6.3	7	6.5	6.5	32.7	6.54
L2C2		6	6	6	6	6	30	6
L1C1		6	6	6	6	6	30	6
						Σ	92.7	18.54
						\bar{x}	18.54	6.18

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

$$F_c = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 572.9$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum xij^2 - F_c$$

$$SCT = 1.26$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 0.97$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 0.29$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	0.97	2	0.49	19.97	3.89	6.93
Error Experimental	0.29	12	0.02			
Total	1.26	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 2.52$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S\bar{x} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S\bar{x} = 0.07$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \propto \right] S\bar{x}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha= 5 \%$

$VT = 3.77 \times 0.07$

$VT = 0.26$

P	2	3
F	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.07	0.07
VT EXP	0.21	0.26

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	6.54 – 6	0.54	0.26	*
	T3 vs T1	6.54 – 6	0.54	0.26	*
2	T2 vs T1	6 – 6	0	0.26	Ns

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores pH tomadas a t 90 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T2 – T1 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

Cuantificación para la Resuspensión

Fácil (resuspensión en menos de 5 segundos) =3

Medianamente fácil (resuspensión en mas de 5 segundos) = 2

Difícil (No se resuspende) = 1

ESTABILIDAD t0 días

RESUSPENSION								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		3	3	3	3	3	15	3
L2C2		3	3	3	3	3	15	3
L1C1		3	3	3	3	3	15	3
						Σ	45	9
						\bar{x}	9	3

ESTABILIDAD t 30 días

RESUSPENSION								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		3	3	3	3	3	15	3
L2C2		3	3	3	3	3	15	3
L1C1		3	3	3	3	3	15	3
						Σ	45	9
						\bar{x}	9	3

ESTABILIDAD t 60 días

RESUSPENSION								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		3	3	3	3	3	15	3
L2C2		3	3	3	3	3	15	3
L1C1		3	3	3	3	3	15	3
						Σ	45	9
						\bar{x}	9	3

ESTABILIDAD t 90 días

RESUSPENSION								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		3	3	3	3	3	15	3
L2C2		3	3	3	3	3	15	3
L1C1		3	3	3	3	3	15	3
						Σ	45	9
						\bar{x}	9	3

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$Fc = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 135$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum xij^2 - Fc$$

$$SCT = 0$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\Sigma x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 0$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 0$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	0.00	2	0.00	0.00	3.89	6.93
Error Experimental	0.00	12	0.00			
Total	0.00	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha = 5 \%$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S\bar{x}$$

$$VT = 3.77 \times 0$$

$$VT = 0$$

P	2	3
F	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.0	0.0
VT EXP	0.0	0.0

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	3 – 3	0.0	0.0	Ns
	T3 vs T1	3 – 3	0.0	0.0	Ns
2	T2 vs T1	3 – 3	0.0	0.0	Ns

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha = 5 \%$

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de resuspensión tomadas a t 0, 30, 60, 90 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T3 – T2 – T1 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

Volumen de sedimentación

Tratamientos (T) = 3

Repeticiones (R) = 5

ESTABILIDAD t 0 días							
Tratamientos /Repeticiones	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
L3C3	95	93	93	92	93	466	93.2
L2C2	90	89	89	90	89	447	89.4
L1C1	89	88	88	87	89	441	88.2
					Σ	1354	270.8
					\bar{x}	270.8	90.26

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$F_c = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$F_c = \frac{\Sigma(1354)^2}{3 \times 5}$$

$$F_c = 12222.067$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum XIf^2 - Fc$$

$$SCT = (95^2 + 93^2 + \dots + 89^2) - 12222.067$$

$$SCT = 76.93$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = \frac{466^2 + 447^2 + 441^2}{5} - 122221.07$$

$$SCt = 68.13$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 12222.067 - 122221.07$$

$$SCEEX = 8.8$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	68.13	2	34.07	46.45	3.89	6.93
Error Experimental	8.80	12	0.73			
Total	76.93	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = \frac{\sqrt{0.73}}{90.27} \cdot 100$$

$$CV = 0.949\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{0.73}{5}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.382$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha = 5\%$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{x}}$$

$$VT = 3.77 \times 0.382$$

$$VT = 1.44$$

	P	2	3		
	F	12	12		
	VT TAB	3.08	3.77		
	SX	0.382	0.382		
	VT EXP	1.18	1.44		
GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	93.2 89.4	– 3.8	1.44	*
	T3 vs T1	93.2 88.2	– 5	1.44	*
2	T2 vs T1	89.4 88.2	– 1.2	1.44	Ns

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores volumen de sedimento tomadas a t 0 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T2 – T1 presentan valores no significativos lo que nos quiere decir que son estadísticamente iguales.

ESTABILIDAD t 30 días

TRATAMIENTOS	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
REPETICIONES							
L3C3	95	92	92	92	93	464	92.8
L2C2	89	88	88	88	88	441	88.2
L1C1	86	86	86	86	87	431	86.2
					Σ	1336	267.2
					\bar{x}	267.2	89.06

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$Fc = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 118993.06$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum Xij^2 - Fc$$

$$SCT = 122.93$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\Sigma x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 114.53$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 8.4$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	114.53	2	57.27	81.81	3.89	6.93
Error Experimental	8.40	12	0.70			
Total	122.93	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0.939\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.374$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 0.374$$

$$VT = 1.41$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.374	0.374
VT EXP	1.15	1.41

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	92.8– 88.2	4.6	1.41	*
	T3 vs T1	92.8 - 86.2	6.6	1.41	*
2	T2 vs T1	88.2– 86.2	2	1.41	*

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores volumen de sedimento tomadas a t 30 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T3 resulto ser significativamente superior a los tratamientos T2 y T1 con un nivel de significación del 5 %.

ESTABILIDAD t 60 días

Tratamientos	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
/Repeticiones							
L3C3	95	93	93	93	93	467	93.4
L2C2	88	88	88	87	88	439	87.8
L1C1	85	86	85	85	85	426	85.2
					Σ	1332	266.4
					\bar{x}	266.4	88.8

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A ≠ Formulación B ≠ Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$Fc = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 118281.6$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum XIf^2 - Fc$$

$$SCT = 180.4$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 180.4$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 8.4$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	175.60	2	87.80	219.50	3.89	6.93
Error Experimental	4.80	12	0.40			
Total	180.40	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0.71\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.283$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha = 5\%$

$$VT = 3.77 \times 0.28$$

$$VT = 1.07$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.28	0.28
VT EXP	0.87	1.07

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	93.4	– 5.6	1.07	*
		87.8			
	T3 vs T1	93.4	– 8.2	1.07	*
		85.2			
2	T2 vs T1	87.8	– 2.6	1.07	*
		85.2			

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de volumen de sedimento tomadas a t 60 días se determinó los siguientes resultados:

T3 resulto ser significativamente superior a T2 – T1 con un nivel de significación del 5%.

ESTABILIDAD t 90 días

Tratamientos	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
/Repeticiones							
L3C3	91	90	90	90	90	451	90.2
L2C2	88	88	87	87	88	438	87.6
L1C1	85	85	85	85	85	425	85
					Σ	1314	262.8
					\bar{x}	262.8	87.6

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A ≠ Formulación B ≠ Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$F_c = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 115106.4$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum X_{ij}^2 - Fc$$

$$SCT = 69.6$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 67.6$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 2$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	67.60	2	33.80	202.80	3.89	6.93
Error Experimental	2.00	12	0.17			
Total	69.60	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0.46\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.182	0.182
VT EXP	0.56	0.686

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T3 vs T2	90.2 – 87.6	2.6	0.686	*
	T3 vs T1	90.2 – 85	5.2	0.686	*
2	T2 vs T1	87.6 – 85	2.6	0.686	*

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de volumen de sedimento tomadas a t 90 días se determinó los siguientes resultados:

T3 resulto ser significativamente superior a T2 – T1 con un nivel de significación del 5%.

Tabla 4.29 Viscosidad
ESTABILIDAD t 0 días

Valores de viscosidad (centipoise)							
Muestras	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
/Repeticiones							
L3C3	325	323	322.5	320	325	1615.5	323.1
L2C2	360	360	355	360	361	1796	359.2
L1C1	410	410	409.5	409.8	409.6	2048.9	409.78
					Σ	5460.4	1092.08
					\bar{x}	1092.08	364.027

Ho: formulación A = Formulaci3n B = Formulaci3n C

Ho: formulaci3n A \neq Formulaci3n B \neq Formulaci3n C

Calculo del factor de Correlaci3n

$$Fc = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 1987731.21$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum XIJ^2 - Fc$$

$$SCT = 18998.5$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\Sigma x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 18958.3$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 40.21$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	18958.28	2	9479.14	2829.03	3.89	6.93
Error Experimental	40.21	12	3.35			
Total	18998.49	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0.50$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.82VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 0.82$$

$$VT = 3.09$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.82	0.82
VT EXP	2.53	3.09

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T3	409.78 323.1	- 86.68	3.09	**
	T1 vs T2	409.78 359.2	- 50.58	3.09	**
2	T2 vs T3	359.2 323.1	- 36.1	3.09	**

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de viscosidad tomadas a t 0 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con un nivel de significación del 5%.

ESTABILIDAD t 30 días

Valores de viscosidad (centipoise)							
Muestras	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
/Repeticiones							
L3C3	310	315	314	313.5	311	1563.5	312.7
L2C2	357.5	358	357.5	356.9	357	1786.9	357.38
L1C1	400	400.5	400.3	400.5	400	2001.3	400.26
					Σ	5351.7	1070.34
					\bar{x}	1070.34	356.78

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$Fc = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 1909379.53$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum x_{ij}^2 - Fc$$

$$SCT = 19188.42$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 19169.6$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 18.84$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	19169.58	2	9584.79	6104.96	3.89	6.93
Error Experimental	18.84	12	1.57			
Total	19188.42	14				

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0.35$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{X}} = 0.56$$

$$VT = \left\lfloor \left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right\rfloor S_{\bar{X}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 0.56$$

$$VT = 2.11$$

P	2	3
F	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.56	0.56
VT EXP	1.72	2.11

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T3	400.26 – 312.7	87.56	2.11	**
	T1 vs T2	400.26 – 357.38	42.88	2.11	**
2	T2 vs T3	357.38 – 312.7	44.68	2.11	**

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de viscosidad tomadas a t 30 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con un nivel de significación del 5%.

ESTABILIDAD t 60 días

Valores de viscosidad (centipoise)							
Muestras	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
/Repeticiones							
L3C3	305	300	308	308	310	1531	306.2
L2C2	355	350	352	352	355	1764	352.8
L1C1	390	389.6	389.6	400	389.6	1958.8	391.76
					Σ	5253.8	1050.76
					\bar{x}	1050.76	350.2533

Ho: formulación A = Formulaci3n B = Formulaci3n C

Ho: formulaci3n A \neq Formulaci3n B \neq Formulaci3n C

Calculo del factor de Correlaci3n

$$F_c = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 1840160.96$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \Sigma xij^2 - F_c$$

$$SCT = 18514.52$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\Sigma x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 18349.92$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 164.6$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	18349.93	2	9174.96	668.92	3.89	6.93
Error Experimental	164.59	12	13.72			
Total	18514.52	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 1.06$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 1.66$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 1.66$$

$$VT = 6.26$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	1.66	1.66
VT EXP	5.11	6.26

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T3	391.76 306.2	- 85.6	1.66	**
	T1 vs T2	391.76 352.8	- 38.96	1.66	**
2	T2 vs T3	352.8 306.2	- 46.6	1.66	**

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de viscosidad tomadas a t 60 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con u nivel de significación del 5%.

ESTABILIDAD t 90 días

Valores de viscosidad (centipoise)							
Muestras	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
/Repeticiones							
L3C3	300	300	300	305	300	1505	301
L2C2	349	350	349	348.5	350	1746.5	349.3
L1C1	380	380	379.9	379.6	380	1899.5	379.9
					Σ	5151	1030.2
					\bar{x}	1030.2	343.4

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A \neq Formulación B \neq Formulación C

$$F_c = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 1768853.4$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum Xij^2 - F_c$$

$$SCT = 15846.02$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 15824.1$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 21.92$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	15824.10	2	7912.05	4331.41	3.89	6.93
Error Experimental	21.92	12	1.83			
Total	15846.02	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 0.39$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{X}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 0.60$$

$$VT = 2.26$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.60	0.60
VT EXP	1.85	2.26

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T3	379.9 301	– 78.9	2.26	**
	T1 vs T2	379.9 349.3	- 30.6	2.26	**
2	T2 vs T3	349.3 301	– 48.3	2.26	**

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de viscosidad tomadas a t 90 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con un nivel de significación del 5%.

Volumen de Recarga
ESTABILIDAD t 0 días

VOLUMEN DE RECARGA								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		4.5	4.8	4	4.5	4	21.8	4.36
L2C2		5.5	5.8	6	6	6	29.3	5.86
L1C1		6	6	6	5.5	6	29.5	6
						Σ	80.6	16.22
						$\bar{x} =$	16.12	5.406667

Ho: formulación A = Formulaci3n B = Formulaci3n C
 Ho: formulaci3n A \neq Formulaci3n B \neq Formulaci3n C

Calculo del factor de Correlaci3n

$$F_c = \frac{\Sigma(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 433.09$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \Sigma xij^2 - F_c$$

$$SCT = 8.59$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\Sigma x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 7.71$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 0.88$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	7.71	2	3.85	52.30	3.89	6.93
Error Experimental	0.88	12	0.07			
Total	8.59	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 5.05$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{X}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \times 0.121$$

$$VT = 0.46$$

P	2	3
F	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.121	0.121
VT EXP	0.37	0.46

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T2	5.9 – 5.86	0.04	0.46	Ns
	T1 vs T3	5.9 – 4.36	1.54	0.46	*
2	T2 vs T3	5.86 – 4.36	1.5	0.46	*

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de volumen de recarga tomadas a 0 días se determinó los siguientes resultados:

Los tratamientos T1 – T2 presentaron un valor no significativo lo que los hace estadísticamente iguales.

ESTABILIDAD t 30 días

VOLUMEN DE RECARGA T30								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		4.8	4.5	4.5	4.5	4	22.3	4.46
L2C2		5.5	5.5	5.5	5.4	5.4	27.3	5.46
L1C1		6	6.2	5.8	6	6	30	6
						Σ	79.6	15.92
						\bar{x}	15.92	5.306667

Calculo del factor de Correlación

$$Fc = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 422.4$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum xij^2 - Fc$$

$$SCT = 6.53$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 6.11$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 0.42$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	6.11	2	3.05	86.40	3.89	6.93
Error Experimental	0.42	12	0.04			
Total	6.53	14				

Ho: formulación A = Formulaci3n B = Formulaci3n C

Ho: formulaci3n A ≠ Formulaci3n B ≠ Formulaci3n C

$$CV = \frac{\sqrt{CME \cdot EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 3.54\%$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	6.11	2	3.05	86.40	3.89	6.93
Error Experimental	0.42	12	0.04			
Total	6.53	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME \cdot EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 3.54\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.084$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \propto \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.084	0.084
VT EXP	0.26	0.32

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T2	6 – 5.46	0.54	0.32	*
	T1 vs T3	6 – 4.46	1.54	0.32	*
2	T2 vs T3	5.46 – 4.46	1.0	0.32	*

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de volumen de recarga tomadas a t 30 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con un nivel de significación del 5%.

ESTABILIDAD t 60 días

VOLUMEN DE RECARGA T60								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		4	4	4	4	4	20	4
L2C2		5.3	5.3	5.2	5	5	25.8	5.16
L1C1		6	6	6	6	6	30	6
						Σ	75.8	15.16
						\bar{x}	15.16	5.053

H₀: formulación A = Formulación B = Formulación C

H₀: formulación A ≠ Formulación B ≠ Formulación C

$$F_c = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$F_c = 383.04$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum x_{ij}^2 - F_c$$

$$SCT = 10.18$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - F_c$$

$$SCt = 10.08$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCt$$

$$SCEEX = 0.092$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	10.09	2	5.04	657.74	3.89	6.93
Error Experimental	0.09	12	0.01			
Total	10.18	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 1.72\%$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{X}} = 0.04$$

$$VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \alpha \right] S_{\bar{X}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

α = 5 %

$$VT = 3.77 \pm 0.04$$

$$VT = 0.15$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.04	0.04
VT EXP	0.122	0.15

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1vs T2	6 – 5.15	0.85	0.15	*
	T1 vs T3	6 – 4	2	0.15	*
2	T2 vs T3	5.15 – 4	1.15	0.15	*

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de volumen de recarga t 60 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con un nivel de significación del 5%.

ESTABILIDAD t 90 días

VOLUMEN DE RECARGA T90								
Muestras	/	1	2	3	4	5	Σ	\bar{x}
Repeticiones								
L3C3		4.2	4.2	4	4	4	20.4	4.08
L2C2		5	5	5	5	5	25	5
L1C1		6.2	6	6	6	6	30.2	6
						Σ	75.6	15.08
						\bar{x}	15.12	5.027

Ho: formulación A = Formulación B = Formulación C

Ho: formulación A ≠ Formulación B ≠ Formulación C

Calculo del factor de Correlación

$$Fc = \frac{\sum(x)^2}{txr}$$

$$Fc = 381.02$$

Suma de cuadrados totales (SCT)

$$SCT = \sum xij^2 - Fc$$

$$SCT = 9.7$$

Suma de Cuadrados de los tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x^2}{r} - Fc$$

$$SCt = 9.627$$

Suma de Cuadrados del Error Experimental

$$SCEEX = SCT - SCT$$

$$SCEEX = 0.088$$

ANALISIS DE LA VARIANZA (ADEVA)

FV	SC	GL	CM	F cal	F tabulada	
					5%	1%
Tratamientos	9.62	2	4.81	721.20	3.89	6.93
Error Experimental	0.08	12	0.01			
Total	9.70	14				

$$CV = \frac{\sqrt{CME.EX}}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$CV = 1.62$$

ANALISIS FUNCIONAL

Prueba de significación de Tuckey al 5 %

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{CME.EX}{r}}$$

$$S_{\bar{x}} = 0.04VT = \left[\left(\frac{p}{f} \right) \propto \right] S_{\bar{x}}$$

VT= Valor de Tuckey

P= Numero de Tratamientos

f = Grados de libertad

$\alpha = 5\%$

$$VT = 3.77 \times 0.04$$

$$VT = 0.15$$

p	2	3
f	12	12
VT TAB	3.08	3.77
SX	0.04	0.04
VT EXP	0.12	0.15

GRUPO	COMPARACIONES	MEDIAS	DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE TUKEY	SIGNIFICANCIA
1	T1 vs T2	6 – 5	1	0.15	*
	T1 vs T3	6 – 4.08	1.92	0.15	*
2	T2 vs T3	5 – 4.08	0.92	0.15	*

INTERPRETACION DE RESULTADOS.

En el Análisis estadístico y comparativo para los valores de volumen de recarga t 90 días se determinó los siguientes resultados:

T1 resulto ser significativamente superior a T2 – T3 con un nivel de significación del 5%.

CAPITULO V

5.1. CONCLUSIONES

El presente trabajo nos permitió determinar, que si es posible obtener suspensiones inyectables de uso veterinario, hechas a base de mezclas de penicilinas y un aminoglicosido, que sean estables y que cumplan con las normas de calidad.

Los resultados que se obtuvieron a través de los ensayos físicos realizados a los diferentes lotes son los siguientes:

ENSAYOS	RESULTADOS DE LOS ENSAYOS		
	FORMULACIÓN	FORMULACIÓN	FORMULACIÓN
	A	B	C
	L1C1	L2C2	L3C3
PH	7.3	7.5	8
RESUSPENSIÓN	3	3	3
VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	0.89	0.88	0.93
VISCOSIDAD	409.78	359.2	323.1
VOLUMEN DE RECARGA	6	5.2	4.36

Los resultados obtenidos demuestran que las tres formulaciones se encuentran dentro de los parámetros establecidos en la Farmacopea (USP 30), para suspensiones.

El intervalo de pH en que se mantuvieron las formulaciones, favorece la absorción de los principios activos presente en estas suspensiones por el organismo.

Los resultados que se obtuvieron a través de los ensayos químicos para las tres formulaciones son:

ENSAYOS	RESULTADOS DE LOS ENSAYOS		
	FORMULACIÓN A	FORMULACIÓN B	FORMULACIÓN C
	L1C1	L2C2	L3C3
P. BENZATINICA	9.24g /100 ml (107,4 %)	9.45 g /100 ml (109.8 %)	9,41g /100 ml (109,5%)
P. PROCAINICA	11.6g /100 ml (100 %)	12.26g /100 ml (105.68 %)	11,6g /100 ml (100 %)
ESTREPTOMICINA	19.98 g /100ml (99.9 %)	20.1 g /100ml (100 %)	10,0 g /100ml (100 %)

Las tres formulaciones cumplen con las especificaciones establecidas en la farmacopea (USP 30).

En los ensayos microbiológicos realizados a las tres formulaciones se encontraron que estas presentaron ausencia total de microorganismos.

En el análisis estadístico efectuado en los procesos físicos y al comparar las tres formulaciones podemos concluir:

La Variación de pH tomadas a tiempo 0, 30 , 60 , 90 días de las tres formulaciones se mantiene estadísticamente iguales, es decir con el paso de tiempo no hubo cambio de pH.

La formulación A (L1C1) que contiene el 50% de gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$, por poseer mas cantidad de agua en su formulación presenta mayor índice de sedimentación que las otras formulaciones.

Los valores de viscosidad aparente para las formulaciones se encuentran dentro del intervalo apropiado para la generalidad de las suspensiones farmacéuticas.

De acuerdo a los resultados de los parámetros de la suspensión concluimos que mediante el uso del rehidragel $\text{Al}(\text{OH})_3$,como agente suspensor podemos obtener una suspensión estable, y la concentración más apropiada para el uso del mismo en la formulación de la suspensión es de 60 % ya que a esta concentración los parámetros son los más adecuados según la farmacopea para suspensiones.

De acuerdo al estudio de estabilidad acelerada desarrollada se concluye que las reformulaciones A (L1C1), B (L2C2) Y C (L3C3) cumplen con los parámetros de calidad establecidos para la condición señalada por el reglamento sobre Estudios de Estabilidad.

Se tomó como referencia para el cálculo de la estabilidad a la Penicilina Benzatínica debido a que es el principio activo más inestable y de fácil degradación.

Finalmente, se comprobó la estabilidad física y química de la formulación por 24 meses en condiciones extremas y se propone 2 años como fecha de vencimiento, a temperatura ambiente y protegido de la luz, a partir de la fecha de elaboración.

5.2 RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar la investigación con estudios de estabilidad y tiempo de vida útil de las suspensiones parenterales hechas a base de mezcla de penicilinas y un aminoglicosido, considerando el tiempo de conservación.

Es importante continuar con los trabajos de Investigación, utilizando gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$, a otras concentraciones de las ya estudiadas, y verificar la estabilidad de las penicilinas y el aminoglucosido.

Es necesario utilizar el gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$, con otros principios activos, para ver si mantiene su capacidad de actuar como agente suspensor,

5.3 BIBLIOGRAFÍA.

- Gennaro, A. R. (2003). *Remington farmacia* (20 ed., Vol. 1). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Goodman & Gilman.(1996) Las bases farmacológicas de la terapéutica, (9ª ed. Vol. 1.). p. 966-974
- Alfonso,G. (2003), *Remington farmacia* (20 ed., Vol. 2). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Chang, Raymond, (2003). Química (7ª ed.). México. McGraw-Hill. cap. 13p. 510-517
- Levine, Ira N.(2004). Fisicoquímica (5a ed.). Madrid. McGraw-Hill. p, 2080-2096
- Skoog, Douglas A. (2000) Química Analítica. (7a ed.). México. McGraw-Hill
- Sumano, Héctor. (2007). Farmacología Veterinaria. (3a ed). México. McGraw-Hill.
- USP 32 NF 27. (1990). United States Pharmacopeia. Easton: Mack Printing: p. 466-1682
- Osorio Pérez, Amador. (2001). Obtención de la ecuación de la velocidad de descomposición de peroxisomicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, p. 11-26
- Almeida Guzmán, Marcia. (1996). Estabilidad de forma farmacéuticas extemporáneas de ampicilina. Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Quito. 113 h.
- Helman, José. (1979). Farmacotecnia teórica y práctica. (2ª imp.) Zaragoza: Acribia, 185 p.
- Salto, Héctor Aníbal. (1993). Diseño Experimental: aplicación, procesos tecnológicos. Ambato: Pío XII p. 36-41
- Avendaño López, Carmen coord. (2001), Introducción a la química farmacéutica (2a, ed.). Madrid: McGraw-Hill. p. 624 -636.
- Voigt, Rudolf (1982) Tratado de tecnología farmacéutica. (3a ed.). Zaragoza: Acribia 111p.

Ugarte R. (1971). Suspensiones. En: Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos líquidos. La Habana: Ciencia y Técnica. p. 86-87.

Páginas Web visitadas

Press R. O. (2007). Penicilina. Recuperado el 12 de mayo 2012 En: <http://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina>.

Horn, Tim. (Octubre de 2001). Revista Impacto de APLA. Recuperado el 12enero de 2012, de <http://www.thebody.com/content/art32765.html>

U.S. Food and Drug Administration. (24 de febrero de 2010). Recuperado el 14 de enero 2012, de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>

Revistas Biomédicas Latinoamericanas 1998 – 2013, http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=53447&id_seccion=2022&id_ejemplar=5407&id_revista=4

Instituto Babcock para la Investigación y Desarrollo Internacional de la Industria Lechera Universidad de Wisconsin-Madis <http://dc255.4shared.com/doc/-fvhaPAb/preview.html>

Debesa García, Francisco. Recibido: 17 de mayo de 2004. Aprobado: 21 de junio de 2004. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm

Higuera Ramírez, Francisco J. Norma oficial mexicana nom-073-ssa1-1993, estabilidad de medicamentos <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa13.htm>